

Rec'd PCT/PTO 05 MAY 2005

PCT/JP03/14139

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

06.11.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

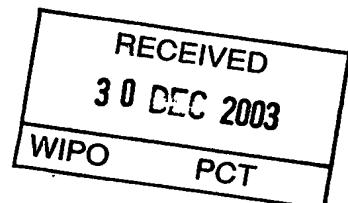
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年11月 8日

出願番号  
Application Number: 特願 2002-324632

[ST. 10/C]: [JP 2002-324632]

出願人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

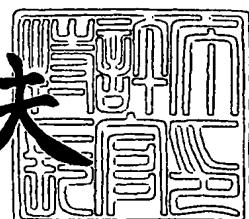


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 B02357

【提出日】 平成14年11月 8日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/445

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区筑紫が丘5丁目8番地の4

【氏名】 深津 考司

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代3丁目12番地1 武田松代レジデンス405号

【氏名】 佐々木 忍

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田春日ハイツ1402号

【氏名】 日沼 州司

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市桜ヶ丘町36番地の16

【氏名】 伊藤 康明

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

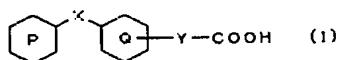
【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

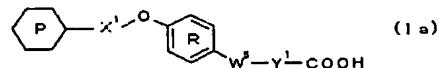
**【書類名】明細書****【発明の名称】GPR40受容体機能調節剤****【特許請求の範囲】**

**【請求項1】**芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有してなるGPR40受容体機能調節剤。

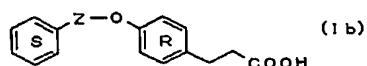
**【請求項2】**芳香環を2個以上含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する請求項1記載の剤。

**【請求項3】式****【化1】**

[式中、環Pは置換基を有していてもよい芳香環を、環Qは-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを、-Y-COOHは環Q上の任意の位置に置換している。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項1記載の剤。

**【請求項4】式****【化2】**

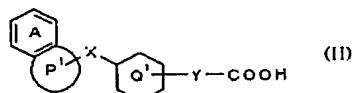
(式中、環Pは置換基を有していてもよい芳香環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を、W<sup>5</sup>は結合手、-O-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-N(R<sup>7</sup>)-または-S-を、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれC<sub>1-6</sub>アルキル基を、Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項1記載の剤。

**【請求項5】式****【化3】**

(式中、環Sは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Zは4個の結合手から形成される鎖を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項1記載の剤。

**【請求項6】式**

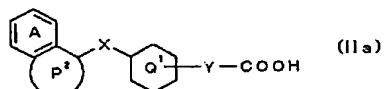
**【化4】**



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環P<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい環を、環Q<sup>1</sup>は-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示し、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、-Y-COOHは環Q<sup>1</sup>上の任意の位置に置換している。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項1記載の剤。

**【請求項7】式**

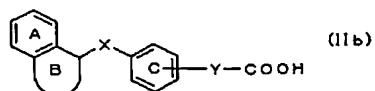
**【化5】**



[式中、環P<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい環を、その他の各記号は請求項6と同意義を示す。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項6記載の剤。

**【請求項8】式**

**【化6】**



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Bは置換基を有して

いてもよい5ないし7員の環を、環Cは-Y-COOH基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、-Y-COOHは環C上の任意の位置に置換している。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項6記載の剤。

【請求項9】環Pが置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい塩基性を持たない芳香族複素環である請求項3または4記載の剤。

【請求項10】環Pが置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項3または4記載の剤。

【請求項11】環Pがメタ位に置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項3または4記載の剤。

【請求項12】環Pの置換基が芳香環を有する置換基である請求項3または4記載の剤。

【請求項13】芳香環を有する置換基が、式

$R^1-E-$  ( $R^1$ は置換基を有していてもよい芳香環基を、Eは結合手またはスペーサーを示す)で表わされる置換基である請求項12記載の剤。

【請求項14】-E-が結合手、-O-または-CH<sub>2</sub>-O-である請求項13記載の剤。

【請求項15】R<sup>1</sup>が①ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基または②C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>6</sub>-14アリールおよびC<sub>6</sub>-14アリール-C<sub>2</sub>-6アルケニルから選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基で、Eが結合手または-(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-W<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>- (m<sup>1</sup>およびm<sup>2</sup>はそれぞれ0ないし3の整数を、W<sup>1</sup>は-O-、-N(R<sup>2</sup>)-または-CO-N(R<sup>3</sup>)-を、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)で表わされるスペーサーである請求項13記載の剤。

【請求項16】環Qが置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項3記載の剤。

【請求項17】Xで示されるスペーサーが

①-X<sup>1</sup>-W<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>- (X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>2</sup>は-O-、-N(R<sup>4</sup>)-、-CO-、-N(R<sup>5</sup>)-または-S-を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、または

②-W<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>-W<sup>4</sup>- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>3</sup>およびW<sup>4</sup>はそれぞれ-O-、-N(R<sup>4</sup>)-、-CO-N(R<sup>5</sup>)-または-S-を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)である請求項3、6、7または8記載の剤。

【請求項18】 Xで示されるスペーサーが-X<sup>1</sup>-O-X<sup>2</sup>- (X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)である請求項3、6、7または8記載の剤。

【請求項19】 Xで示されるスペーサーが-X<sup>1</sup>-O- (X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)である請求項3、6、7または8記載の剤。

【請求項20】 X<sup>1</sup>が①結合手または②C<sub>1</sub>-6アルキルおよびC<sub>6</sub>-14アリールから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基である請求項19記載の剤。

【請求項21】 Xで示されるスペーサーが

①結合手、

②-X<sup>1</sup>-O- (X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、

③-N(R<sup>4</sup>)-X<sup>3</sup>-O- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、

④-S-X<sup>3</sup>-O- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、

⑤-N(R<sup>4</sup>)-X<sup>3</sup>- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、

⑥-CO-N(R<sup>5</sup>)- (R<sup>5</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、

⑦-X<sup>3</sup>-S- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)

)、または

⑧-S-X<sup>3</sup>-S- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す) である請求項3、6、7または8記載の剤。

【請求項22】 Yが-W<sup>5</sup>-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>5</sup>は結合手、-O-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-N(R<sup>7</sup>)-または-S-を、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す) である請求項3、6、7または8記載の剤。

【請求項23】 Yが置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基である請求項3、6、7または8記載の剤。

【請求項24】 Yが置換基を有していてもよいエチレン基である請求項3、6、7または8記載の剤。

【請求項25】 Yが-O-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す) である請求項3、6、7または8記載の剤。

【請求項26】 -Y-COOHが環Q、環Q<sup>1</sup>または環Cのパラ位に置換している請求項3、6、7または8記載の剤。

【請求項27】 Zが

(1) -C(R<sup>8</sup>)(R<sup>8'</sup>)-、-O-、-CO-、-N(R<sup>8''</sup>)- (R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup>およびR<sup>8''</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す) および-S-から選ばれる4つの基から形成される鎖、または

(2)

【化7】



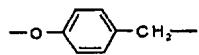
と、-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>8'</sup>)-、-O-、-CO-、-N(R<sup>8''</sup>)- (R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup>およびR<sup>8''</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す) および-S-から選ばれる2つの基から形成される鎖である請求項5記載の剤。

【請求項28】 Zが

- (1) -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、
- (2) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、

(3)

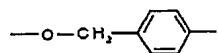
## 【化8】



、または

(4)

## 【化9】

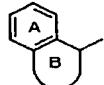


である請求項5記載の剤。

【請求項29】B環が置換基を有していてもよく、炭素以外に、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5ないし7員の環を示す請求項8記載の剤。

## 【請求項30】

## 【化10】



が

## 【化11】



である請求項8記載の剤。

【請求項31】Xで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいメチレン基、-O-または-S-で、Yで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基、-N(R<sup>6</sup>)-Y<sup>1</sup>- (R<sup>6</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を、Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、-O-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す) または-S-

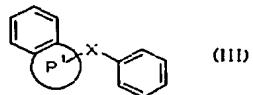
$Y^1$ — ( $Y^1$ は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>—6アルキレン基を示す) である請求項8記載の剤。

【請求項32】インスリン分泌調節剤または膵 $\beta$ 細胞保護剤である請求項1記載の剤。

【請求項33】糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、高脂血症、2型糖尿病、低血糖症、高血圧、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患、脂肪毒性または癌の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項34】式

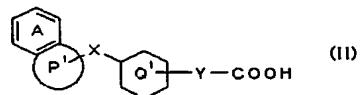
【化12】



[式中、Xはスペーサーを、環P<sub>1</sub>は置換基を有していてもよい環を示す。]で表わされる骨格を有するカルボン酸またはその誘導体。

【請求項35】式

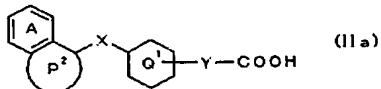
【化13】



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環P<sub>1</sub>は置換基を有していてもよい環を、環Q<sub>1</sub>は-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示し、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、-Y-COOHは環Q<sub>1</sub>上の任意の位置に置換している。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【請求項36】式

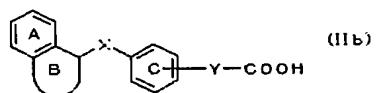
## 【化14】



[式中、環P<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい環を、その他の各記号は請求項35と同意義を示す。]で表わされる請求項35記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

## 【請求項37】式

## 【化15】

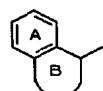


[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Bは置換基を有していてもよい5ないし7員の環を、環Cは-Y-COOH基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、-Y-COOHは環C上の任意の位置に置換している。]で表わされる請求項35記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【請求項38】B環が置換基を有していてもよく、炭素以外に、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5ないし7員の環を示す請求項37記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

## 【請求項39】

## 【化16】



が

## 【化17】

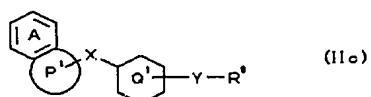


である請求項37記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【請求項40】 Xで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいメチレン基、-O-または-S-で、Yで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基、-N(R<sup>6</sup>)-Y<sup>1</sup>-（R<sup>6</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を、Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）、-O-Y<sup>1</sup>-（Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）または-S-Y<sup>1</sup>-（Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）である請求項37記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

#### 【請求項41】式

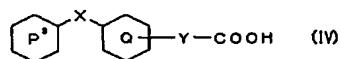
#### 【化18】



[式中、R<sup>9</sup>はシアノ基または-COR<sup>10</sup>（式中、R<sup>10</sup>は置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリールオキシ基または置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシ基を示す）を、他の各記号は請求項35と同意義を示す。]で表わされる化合物またはその塩を加水分解反応に付すことを特徴とする請求項35記載の化合物またはその塩の製造法。

#### 【請求項42】式

#### 【化19】

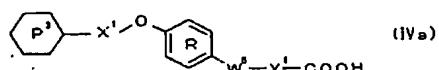


[式中、環P<sup>3</sup>はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を、環Qは-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを、-Y-COOHは環Q上の任意の位置に置換している。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、①2-エトキシ-4-[2-[5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]メトキシ]

フェニル] メトキシ] ベンゼンプロパン酸、②2-エトキシ-4-[ [3-[ (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ベンゼンプロパン酸、③2-エトキシ-4-[ [4-[ (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ベンゼンプロパン酸、④4-[ [4-[ (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ベンゼンプロパン酸を除く)。

#### 【請求項43】式

#### 【化20】



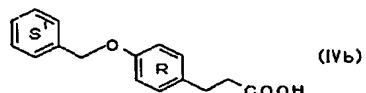
(式中、環P<sub>3</sub>はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、X<sub>1</sub>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sub>5</sub>は結合手、-O-、-N(R<sub>6</sub>)-、-CO-N(R<sub>7</sub>)-または-S-を、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を、Y<sub>1</sub>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す。)で表わされる請求項42記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【請求項44】X<sub>1</sub>が置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基で、W<sub>5</sub>が結合手で、Y<sub>1</sub>が置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基である請求項43記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【請求項45】X<sub>1</sub>が置換基を有していてもよいメチレン基で、W<sub>5</sub>が結合手で、Y<sub>1</sub>が置換基を有していてもよいエチレン基である請求項43記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

#### 【請求項46】式

#### 【化21】



(式中、環S<sub>1</sub>はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を、環Rは置換

基を有していてもよいフェニレン基を示す。) で表わされる請求項42記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

**【請求項47】** ベンゼン環を有する置換基が、式

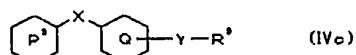
R11-E- (R11は置換基を有していてもよいフェニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す) で表わされる置換基である請求項42～46記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

**【請求項48】** -E-が結合手、-O-または-CH<sub>2</sub>-O-である請求項47記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

**【請求項49】** R11がハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>～6アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である請求項47記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

**【請求項50】** 式

**【化22】**



[式中、R<sub>9</sub>はシアノ基または-COR<sub>10</sub> (式中、R<sub>10</sub>は置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～6アルコキシ基、置換されていてもよいC<sub>6</sub>～14アリールオキシ基または置換されていてもよいC<sub>7</sub>～16アラルキルオキシ基を示す) を、他の各記号は請求項42と同意義を示す。] で表わされる化合物またはその塩を加水分解反応に付すことを特徴とする請求項42記載の化合物またはその塩の製造法。

**【請求項51】** 請求項34、35または42記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

**【請求項52】** GPR40受容体機能調節剤である請求項51記載の医薬組成物。

**【請求項53】** インスリン分泌調節剤または腎β細胞保護剤である請求項51記載の医薬組成物。

**【請求項54】** 糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨

減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、高脂血症、2型糖尿病、低血糖症、高血圧、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患、脂肪毒性または癌の予防・治療剤である請求項51記載の医薬組成物。

【請求項55】哺乳動物に対して、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体の有効量を投与することを特徴とするGPR40受容体機能調節方法。

【請求項56】GPR40受容体機能調節剤の製造のための芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体の使用。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

###### 【発明の属する技術分野】

本発明は、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有してなるGPR40受容体機能調節剤およびGPR40受容体機能調節作用を有する新規な化合物に関する。

##### 【0002】

###### 【従来の技術】

ヒト由来のGPR40のアミノ酸配列およびそれをコードするDNAが記載されている（特許文献1および非特許文献1）。

芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体は、種々の生理活性を有することが知られている。

アルカン酸誘導体が知られている（特許文献2）。

インスリン分泌促進作用や血糖低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なイソオキサゾール誘導体が知られている（特許文献3）。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用な含窒素5員複素環化合物が知られている（特許文献4）。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なアルコキシミノアルカン酸誘導体が知られている（特許文献5）。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオ

キシイミノアルカン酸誘導体が知られている（特許文献6）。

レチノイド関連受容体機能調節作用を有し、糖尿病性合併症などの予防・治療に有用な1, 3-アゾール誘導体が知られている（特許文献7）。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキシイミノアルカン酸誘導体が知られている（特許文献8）。

インスリン分泌促進作用や血糖低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキサゾール誘導体が知られている（特許文献9）。

血糖および血中脂質低下作用を有するベンゾフラン誘導体が知られている（特許文献10）。

【0003】

【特許文献1】

WO2000/22129号

【0004】

【特許文献2】

特開2002-265457号

【0005】

【特許文献3】

特開2002-212171号

【0006】

【特許文献4】

特開2001-226350号

【0007】

【特許文献5】

特開2001-199971号

【0008】

【特許文献6】

特開2000-198772号

【0009】

【特許文献7】

特開2000-80086号

【0010】

【特許文献8】

特開2000-34266号

【0011】

【特許文献9】

特開平09-323983号

【0012】

【特許文献10】

特開平08-311065号

【0013】

【非特許文献1】

Biochem Biophys Res Commun. 1997, Oct  
20; 239 (2)

【0014】

【発明が解決しようとする課題】

これまでGPR40受容体に対する非ペプチド性低分子アゴニストあるいはアンタゴニストは知られていなかった。そこで、優れたGPR40受容体機能調節剤の開発が切望されていた。

本発明は、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用なGPR40受容体機能調節剤、およびGPR40受容体機能調節作用を有する新規な化合物を提供することを目的とする。

【0015】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体がその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れたGPR40受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物のGPR40受容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づ

いて本発明を完成した。

【0016】

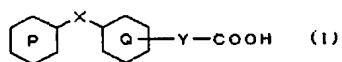
すなわち、本発明は、

[1] 芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有してなるG P R 4 0 受容体機能調節剤、

[2] 芳香環を2個以上含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する上記[1]記載の剤、

[3] 式

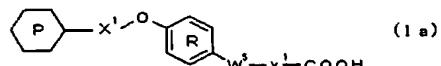
【化23】



[式中、環Pは置換基を有していてもよい芳香環を、環Qは-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを、-Y-COOHは環Q上の任意の位置に置換している。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記[1]記載の剤、

[4] 式

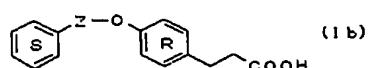
【化24】



(式中、環Pは置換基を有していてもよい芳香環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>5</sup>は結合手、-O-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-N(R<sup>7</sup>)-または-S-を、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を、Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記[1]記載の剤、

[5] 式

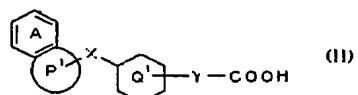
【化25】



(式中、環Sは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、乙は4個の結合手から形成される鎖を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔1〕記載の剤、

〔6〕式

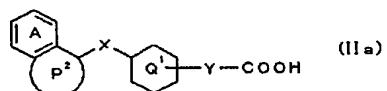
【化26】



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環P<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい環を、環Q<sup>1</sup>は-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示し、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、-Y-COOHは環Q<sup>1</sup>上の任意の位置に置換している。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔1〕記載の剤、

〔7〕式

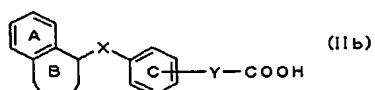
【化27】



[式中、環P<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい環を、その他の各記号は上記〔6と同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔6〕記載の剤、

〔8〕式

【化28】



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Bは置換基を有して

いてもよい5ないし7員の環を、環Cは-Y-COOH基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、-Y-COOHは環C上の任意の位置に置換している。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔6〕記載の剤、

〔9〕環Pが置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい塩基性を持たない芳香族複素環である上記〔3〕または〔4〕記載の剤、

〔10〕環Pが置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔3〕または〔4〕記載の剤、

〔11〕環Pがメタ位に置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔3〕または〔4〕記載の剤、

〔12〕環Pの置換基が芳香環を有する置換基である上記〔3〕または〔4〕記載の剤、

〔13〕芳香環を有する置換基が、式

$R^1-E-$  ( $R^1$ は置換基を有していてもよい芳香環基を、Eは結合手またはスペーサーを示す)で表わされる置換基である上記〔12〕記載の剤。

〔14〕-E-が結合手、-O-または-CH<sub>2</sub>-O-である上記〔13〕記載の剤、

〔15〕R<sup>1</sup>が①ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基または②C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>6</sub>-14アリールおよびC<sub>6</sub>-14アリール-C<sub>2</sub>-6アルケニルから選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基で、Eが結合手または- (CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-W<sup>1</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>- (m<sup>1</sup>およびm<sup>2</sup>はそれぞれ0ないし3の整数を、W<sup>1</sup>は-O-、-N(R<sup>2</sup>)-または-CO-N(R<sup>3</sup>)-を、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)で表わされるスペーサーである上記〔13〕記載の剤、

〔16〕環Qが置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔3〕記載の剤、

〔17〕Xで示されるスペーサーが

①-X<sub>1</sub>-W<sub>2</sub>-X<sub>2</sub>- (X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sub>2</sub>は-O-、-N(R<sub>4</sub>)-、-CO-、-N(R<sub>5</sub>)-または-S-を、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、または

②-W<sub>3</sub>-X<sub>3</sub>-W<sub>4</sub>- (X<sub>3</sub>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sub>3</sub>およびW<sub>4</sub>はそれぞれ-O-、-N(R<sub>4</sub>)-、-CO-N(R<sub>5</sub>)-または-S-を、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)である上記〔3〕、〔6〕、〔7〕または〔8〕記載の剤、

〔18〕Xで示されるスペーサーが-X<sub>1</sub>-O-X<sub>2</sub>- (X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)である上記〔3〕、〔6〕、〔7〕または〔8〕記載の剤、

〔19〕Xで示されるスペーサーが-X<sub>1</sub>-O- (X<sub>1</sub>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)である上記〔3〕、〔6〕、〔7〕または〔8〕記載の剤、

〔20〕X<sub>1</sub>が①結合手または②C<sub>1</sub>-6アルキルおよびC<sub>6</sub>-14アリールから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基である上記〔19〕記載の剤、

〔21〕Xで示されるスペーサーが

①結合手、

②-X<sub>1</sub>-O- (X<sub>1</sub>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、

③-N(R<sub>4</sub>)-X<sub>3</sub>-O- (X<sub>3</sub>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、R<sub>4</sub>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、

④-S-X<sub>3</sub>-O- (X<sub>3</sub>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、

⑤-N(R<sub>4</sub>)-X<sub>3</sub>- (X<sub>3</sub>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、R<sub>4</sub>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、

⑥-CO-N(R<sub>5</sub>)- (R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、

⑦-X<sub>3</sub>-S- (X<sub>3</sub>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)

)、または

[8] -S-X<sup>3</sup>-S- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す) である上記〔3〕、〔6〕、〔7〕または〔8〕記載の剤、

〔22〕 Yが-W<sup>5</sup>-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>5</sup>は結合手、-O-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-N(R<sup>7</sup>)-または-S-を、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す) である上記〔3〕、〔6〕、〔7〕または〔8〕記載の剤、

〔23〕 Yが置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基である上記〔3〕、〔6〕、〔7〕または〔8〕記載の剤、

〔24〕 Yが置換基を有していてもよいエチレン基である上記〔3〕、〔6〕、〔7〕または〔8〕記載の剤、

〔25〕 Yが-O-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す) である上記〔3〕、〔6〕、〔7〕または〔8〕記載の剤、

〔26〕 -Y-COOHが環Q、環Q<sup>1</sup>または環Cのパラ位に置換している上記〔3〕、〔6〕、〔7〕または〔8〕記載の剤、

〔27〕 Zが

(1) -C(R<sup>8</sup>)(R<sup>8'</sup>)-、-O-、-CO-、-N(R<sup>8''</sup>)- (R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup>およびR<sup>8''</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す) および-S-から選ばれる4つの基から形成される鎖、または

(2)

### 【化29】



と、-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>8'</sup>)-、-O-、-CO-、-N(R<sup>8</sup>)- (R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す) および-S-から選ばれる2つの基から形成される鎖である上記〔5〕記載の剤、

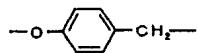
〔28〕 Zが

(1) -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、

(2) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、

(3)

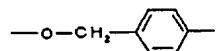
## 【化30】



、または

(4)

## 【化31】

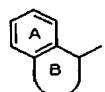


である上記〔5〕記載の剤、

〔29〕B環が置換基を有していてもよく、炭素以外に、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5ないし7員の環を示す上記〔8〕記載の剤、

〔30〕

## 【化32】



が

## 【化33】



である上記〔8〕記載の剤、

〔31〕Xで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいメチレン基、-O-または-S-で、Yで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基、-N(R<sup>6</sup>)-Y<sup>1</sup>- (R<sup>6</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を、Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、-O-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す) または-S-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す) である上記〔

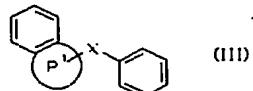
8] 記載の剤、

[32] インスリン分泌調節剤または膵 $\beta$ 細胞保護剤である上記〔1〕記載の剤

[33] 糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、高脂血症、2型糖尿病、低血糖症、高血圧、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリノアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患、脂肪毒性または癌の予防・治療剤である上記〔1〕記載の剤、

[34] 式

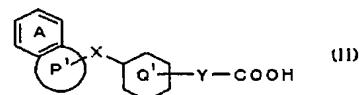
【化34】



〔式中、Xはスペーサーを、環P 1は置換基を有していてもよい環を示す。〕で表わされる骨格を有するカルボン酸またはその誘導体、

[35] 式

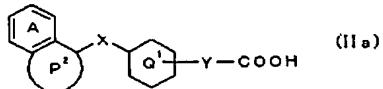
【化35】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環P 1は置換基を有していてもよい環を、環Q 1は-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示し、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、-Y-COOHは環Q 1上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

[36] 式

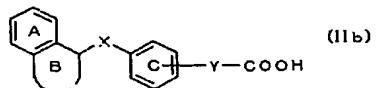
## 【化36】



[式中、環P<sub>2</sub>は置換基を有していてもよい環を、その他の各記号は上記〔35〕と同意義を示す。]で表わされる上記〔35〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔37〕式

## 【化37】

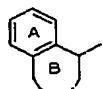


[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Bは置換基を有していてもよい5ないし7員の環を、環Cは-Y-COOH基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、-Y-COOHは環C上の任意の位置に置換している。]で表わされる上記〔35〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔38〕B環が置換基を有していてもよく、炭素以外に、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5ないし7員の環を示す上記〔37〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔39〕

## 【化38】



が

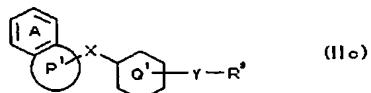
## 【化39】



である上記〔37〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、  
 〔40〕Xで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいメチレン基、-O-  
 または-S-で、Yで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-  
 6アルキレン基、-N(R<sup>6</sup>)-Y<sup>1</sup>-（R<sup>6</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を、Y<sup>1</sup>は  
 置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）、-O-Y<sup>1</sup>-（Y<sup>1</sup>  
 は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）または-S-Y<sup>1</sup>-  
 （Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）である上記〔  
 37〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔41〕式

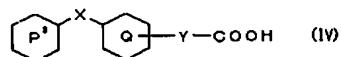
【化40】



〔式中、R<sup>9</sup>はシアノ基または-COR<sup>10</sup>（式中、R<sup>10</sup>は置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリールオキシ基または置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシ基を示す）を、他の各記号は上記〔35〕と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を加水分解反応に付すことを特徴とする上記〔35〕記載の化合物またはその塩の製造法、

〔42〕式

【化41】

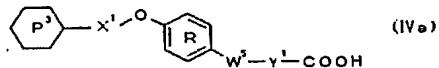


〔式中、環P<sup>3</sup>はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を、環Qは-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを、-Y-COOHは環Q上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、①2-エトキシ-4-[2-[5-メチル-2-フェニル-4-オキサンゾリル]メトキシ]

フェニル] メトキシ] ベンゼンプロパン酸、②2-エトキシ-4-[ [3-[ (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ベンゼンプロパン酸、③2-エトキシ-4-[ [4-[ (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ベンゼンプロパン酸、④4-[ [4-[ (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ベンゼンプロパン酸を除く) 、

[43] 式

【化42】



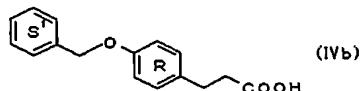
(式中、環P<sub>3</sub>はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>5</sup>は結合手、-O-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-N(R<sup>7</sup>)-または-S-を、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を、Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す。) で表わされる上記[42]記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

[44] X<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基で、W<sup>5</sup>が結合手で、Y<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基である上記[43]記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

[45] X<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいメチレン基で、W<sup>5</sup>が結合手で、Y<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいエチレン基である上記[43]記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

[46] 式

【化43】



(式中、環S<sup>1</sup>はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を、環Rは置換

基を有していてもよいフェニレン基を示す。) で表わされる上記〔42〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔47〕ベンゼン環を有する置換基が、式

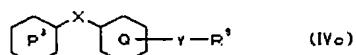
R<sub>11</sub>-E- (R<sub>11</sub>は置換基を有していてもよいフェニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す) で表わされる置換基である上記〔42〕～〔46〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔48〕-E-が結合手、-O-または-CH<sub>2</sub>-O-である上記〔47〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔49〕R<sub>11</sub>がハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>～6アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である上記〔47〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔50〕式

【化44】



[式中、R<sub>9</sub>はシアノ基または-COR<sub>10</sub> (式中、R<sub>10</sub>は置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～6アルコキシ基、置換されていてもよいC<sub>6</sub>～14アリールオキシ基または置換されていてもよいC<sub>7</sub>～16アラルキルオキシ基を示す) を、他の各記号は上記〔42〕と同意義を示す。] で表わされる化合物またはその塩を加水分解反応に付すことを特徴とする上記〔42〕記載の化合物またはその塩の製造法、

〔51〕上記〔34〕、〔35〕または〔42〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

〔52〕GPR40受容体機能調節剤である上記〔51〕記載の医薬組成物、

〔53〕インスリン分泌調節剤または膵β細胞保護剤である上記〔51〕記載の医薬組成物、

〔54〕糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、高脂血症、2型糖尿

病、低血糖症、高血圧、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患、脂肪毒性または癌の予防・治療剤である上記〔51〕記載の医薬組成物、

〔55〕哺乳動物に対して、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体の有効量を投与することを特徴とするGPR40受容体機能調節方法、および

〔56〕GPR40受容体機能調節剤の製造のための芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体の使用を提供する。

### 【0017】

本発明で用いられる化合物は、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体であり、好ましくは芳香環を2個以上含有するカルボン酸またはその誘導体である、具体的には上記した化合物(I)、化合物(Ia)、化合物(Ib)、化合物(II)、化合物(IIa)、化合物(IIb)、化合物(IIc)、化合物(III)、化合物(IV)、化合物(IVa)、化合物(IVb)、化合物(IVc)である。

本願明細書中、芳香環とは、芳香族炭化水素環および芳香族複素環を示す。

芳香族炭化水素環としては、ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14の炭化水素環が用いられ、なかでもベンゼン環が好ましく用いられる。

芳香族複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)、好ましくは5ないし10員、より好ましくは5または6員の芳香族複素環が用いられる。上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、フラン、オキサゾール、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチア

ゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が用いられる。なかでも、塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、例えば、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の塩基性を持たない芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが用いられる。

### 【0018】

式中、環Pは置換基を有していてもよい芳香環を示す。

環Pで示される芳香環としては、ベンゼン環、またはチオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、特にベンゼン環が好適である。

環Qは-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示す。

環Qで示される芳香環としては、ベンゼン環、またはチオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、特にベンゼン環が好適である。

### 【0019】

環Pが有していてもよい置換基、および環Qが-Y-COOH以外にさらに有していてもよい置換基としては、例えば、オキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C<sub>1</sub>-3アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、置換されていてもよい低級（C<sub>1</sub>-6アルキル）、置換されていてもよい低級（C<sub>2</sub>-6）アルケニル、置換されて

いてもよい低級（C<sub>2</sub>-6）アルキニル、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール、置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキル、置換されていてもよい低級（C<sub>1</sub>-6）アルコキシ、ヒドロキシ、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリールオキシ、置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシ、メルカプト、置換されていてもよい低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルチオ、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリールチオ、置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキルカルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、1-メチルシクロヘキシルカルボニル等）、C<sub>6</sub>-14アリールカルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、C<sub>7</sub>-16アラルキルカルボニル（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等）、置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等）、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換されていてもよいカルバモイル基、低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、C<sub>6</sub>-14アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等）、C<sub>6</sub>-14アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等）、ホルミルアミノ、置換されていてもよい低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルカルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等）、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキルカルボニルアミノ（例、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ等）、置換されていてもよいC<sub>6</sub>

—14アリールーカルボニルアミノ（例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等）、置換されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—6）アルコキシカルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等）、置換されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—6）アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、C<sub>6</sub>—14アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等）、置換されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—6）アルキルーカルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、置換されていてもよいC<sub>6</sub>—14アリールーカルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、置換されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—6）アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、置換されていてもよいモノー低級（C<sub>1</sub>—6）アルキルーカルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、置換されていてもよいジー低級（C<sub>1</sub>—6）アルキルーカルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、置換されていてもよいモノー又はジーC<sub>6</sub>—14アリールーカルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、置換されていてもよい複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル、またはこれらの置換基が2個以上（例、2～3個）結合した基などから選ばれる置換基（置換基A群）が用いられる。環Pは上記した置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有してもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

### 【0020】

置換基A群の「エステル化されていてもよいカルボキシリル基」としては、例えばC<sub>1</sub>—6アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C<sub>6</sub>—14アリールオキシカルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、C<sub>7</sub>—16アラルキ

ルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）などが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい低級（C<sub>1-6</sub>）アルキル」の「低級（C<sub>1-6</sub>）アルキル」としては、例えばメチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい低級（C<sub>2-6</sub>）アルケニル」の「低級（C<sub>2-6</sub>）アルケニル」としては、例えばビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい低級（C<sub>2-6</sub>）アルキニル」の「低級（C<sub>2-6</sub>）アルキニル」としては、例えば2-ブチene-1-イル、4-ペンチene-1-イル、5-ヘキシene-1-イルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル」の「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール」の「C<sub>6-14</sub>アリール」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル」の「C<sub>7-16</sub>アラルキル」としては、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニリルメチル、3-ビフェニリルメチル、4-ビフェニリルメチル）などが用いられる。

### 【0021】

置換基A群の「置換されていてもよい低級（C<sub>1-6</sub>）アルコキシ」の「低級（C<sub>1-6</sub>）アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘ

キシリオキシなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリールオキシ」の「C<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>7</sub>-1<sub>6</sub>アラルキルオキシ」の「C<sub>7</sub>-1<sub>6</sub>アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルチオ」の「低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルチオ」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリールチオ」の「C<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリールチオ」としては、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>7</sub>-1<sub>6</sub>アラルキルチオ」の「C<sub>7</sub>-1<sub>6</sub>アラルキルチオ」としては、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが用いられる。

これら「低級アルキル基」、「低級アルケニル」、「低級アルキニル」、「C<sub>3</sub>-8シクロアルキル」、「低級アルコキシ」、「C<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリールオキシ」、「C<sub>7</sub>-1<sub>6</sub>アラルキルオキシ」、「低級アルキルチオ」、「C<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリールチオ」、「C<sub>7</sub>-1<sub>6</sub>アラルキルチオ」の置換基として、例えばハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルアミノ、モノ-又はジ-C<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリールアミノ、C<sub>3</sub>-8シクロアルキル、低級（C<sub>1</sub>-6）アルコキシ、低級（C<sub>1</sub>-6）アルコキシカルボニル、低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルチオ、低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルスルフィニル、低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-低級（C<sub>1</sub>-6）アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ-低級（C<sub>1</sub>-6）アルキル-カル

バモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、モノー又はジーC<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリールカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等）などから選ばれる1ないし5個の置換基が用いられる。

### 【0022】

置換基A群の「C<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリール基」および「C<sub>7</sub>-1<sub>6</sub>アラルキル」の置換基としては、例えばハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル、上記した置換されていてもよい低級アルコキシ、上記した置換されていてもよい低級アルキルチオ、上記した置換されていてもよい低級アルキルスルフィニル、上記した置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級アルキルカルバモイル、ジー低級アルキルカルバモイル、モノー又はジーC<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環カルバモイルなどから選ばれる1ないし5個の置換基が用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル、上記した置換されていてもよいC<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリール、上記した置換されていてもよい低級アルコキシ、上記した置換されていてもよい低級アルキルチオ、上記した置換されていてもよいC<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリールチオ、上記した置換さ

れでいてもよいC<sub>7</sub>-16アルキルチオ、上記した置換されていてもよい低級アルキルスルフィニル、上記した置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリールスルフィニル、上記した置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、上記した置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリールスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級アルキルーカルバモイル、ジー低級アルキルーカルバモイル、モノー又はジーC<sub>6</sub>-14アリールーカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環カルバモイルなどで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）複素環基、好ましくは(i)5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環基、(ii)5ないし10員非芳香族複素環基又は(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基などが用いられ、なかでも5員芳香族複素環基が好ましく用いられる。具体的には、例えばチエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例、2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル）、キノリル（例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、イソチアゾリル（例、3-イソチアゾリル）、イソオキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル）、インドリル（例、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、2-ベンゾチアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、（例、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル）、ベンゾ[b]フラ

ニル（例、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル）などの芳香族複素環基、例えばピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル）、オキサゾリジニル（例、2-オキサゾリジニル）、イミダゾリニル（例、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル）、ピペリジニル（例、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル）、モルホリノ、チオモルホリノなどの非芳香族複素環基などが用いられる。

### 【0023】

置換基A群の「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、上記した置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいC<sub>2</sub>-6アルケニル、置換されていてもよいC<sub>2</sub>-6アルキニル、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール、置換されていてもよい複素環基などで置換されていてもよいカルバモイル基が用いられ、具体的には、例えばカルバモイル、チオカルバモイル、モノ-C<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ-C<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、C<sub>1</sub>-6アルキル（C<sub>1</sub>-6アルコキシ）カルバモイル（例、メチル（メトキシ）カルバモイル、エチル（メトキシ）カルバモイル）、モノー又はジ-C<sub>6</sub>-14アリールカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジ-5ないし7員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等）、5ないし7員の環状カルバモイル（例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、ヘキサメチレンイミノカルボニル）などが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいアミノ」としては、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記

した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよいC<sub>3</sub>–8シクロアルキル、上記した置換されていてもよいC<sub>6</sub>–14アリール、上記した置換されていてもよい低級アルコキシなどから選ばれる1または2個の基で置換されていてもよいアミノが用いられる。

### 【0024】

環Pの置換基としては、芳香環を有する置換基が好ましい。具体的には、式R<sub>1</sub>–E–(R<sub>1</sub>は置換基を有していてもよい芳香環基を、Eは結合手またはスペースマークを示す)で表わされる置換基などが用いられる。

R<sub>1</sub>で示される「置換基を有していてもよい芳香環基」の「芳香環基」としては、芳香族炭化水素環基および芳香族複素環基が用いられる。

芳香族炭化水素環基としては、フェニル基、ナフチル基などのC<sub>6</sub>–14アリール基が用いられ、なかでもフェニル基が好ましく用いられる。

芳香族複素環基としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)芳香族複素環基、好ましくは(i)5ないし14員(好ましくは5ないし10員)芳香族複素環基、又は(ii)7ないし10員芳香族複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基等が挙げら、なかでも単環式芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えばチエニル(例、2–チエニル、3–チエニル)、フリル(例、2–フリル、3–フリル)、ピリジル(例、2–ピリジル、3–ピリジル、4–ピリジル)、チアゾリル(例、2–チアゾリル、4–チアゾリル、5–チアゾリル)、オキサゾリル(例、2–オキサゾリル、4–オキサゾリル)、キノリル(例、2–キノリル、3–キノリル、4–キノリル、5–キノリル、8–キノリル)、イソキノリル(例、1–イソキノリル、3–イソキノリル、4–イソキノリル、5–イソキノリル)、ピラジニル、ピリミジニル(例、2–ピリミジニル、4–ピリミジニル)、ピロリル(例、1–ピロリル、2–ピロリル、3–ピロリル)、イミダゾリル(例、1–イミダゾリル、2–イミダゾリル、4–イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1–ピラゾリル、3–ピラゾリル、4–ピラゾリル)、ピリダジニル(例、3–ピリダジニル、4–ピリダジニル)、インチアゾリル(例、3–インチアゾリル)、イン

オキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル）、インドリル（例、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、2-ベンゾチアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、（例、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル）、ベンゾ[b]フラニル（例、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル）などが用いられる。

### 【0025】

R1で示される「芳香環基」の「置換基」としては、前記したA群から選ばれる置換基が用いられる。

R1としては、①ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC1-6アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基または②C1-6アルキル、C6-14アリールおよびC6-14アリール-C2-6アルケニルから選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基（例えば、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル）など）が好ましい。

### 【0026】

Eで示されるスペーサーとしては、置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基中の-C-が-O-、-N-または-S-で置換されていてもよい基が用いられる。アルキレン基中の-C-が-O-、-N-または-S-に置換される位置は、アルキレン基の末端または鎖中の何れであってもよい。

Eで示されるスペーサーとしての「置換基を有していてもよいアルキレン基」の「アルキレン基」としては、例えばC1-13アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなど）が用いられ、なかでもC1-6アルキレン基が好ましい。

「アルキレン基」の置換基としては、C1-6アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル）などが好ましく用いられる。

具体的には、Eとしては、①結合手、または  
 ②- $(CH_2)^m$   $^1-W$   $^1-(CH_2)^m$   $^2-$   
 ( $m^1$  および  $m^2$  はそれぞれ0ないし3の整数を、W  $^1$  は- $O-$ 、- $N(R^2)$   
 -または- $CO-N(R^3)$ -を、R  $^2$  および R  $^3$  はそれぞれC  $1-6$  アルキル  
 基を示す) で表わされるスペーサーが好ましい。

$m^1$  としては、0または1が好ましい。

$m^2$  としては、0または1が好ましい。

$m^1$  と  $m^2$  の組み合わせとしては、両者が0の場合、一方が0で他方が1の場合が好ましい。

R  $^2$  および R  $^3$  で示されるC  $1-6$  アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、インペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

特に、Eとしては、結合手、- $O-$ または- $CH_2-O-$ が好適である。

環Pがベンゼン環の場合、メタ位に置換基を有している場合が好ましい。

### 【0027】

X および Y はそれぞれスペーサー示し、前記した E で示されるスペーサーと同様に、「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基中の-C-が- $O-$ 、- $N-$ または- $S-$ で置換されていてもよい基」が用いられる。

X で示されるスペーサーとしては、

①- $X^1$   $^1-W$   $^2-X^2-$  ( $X^1$  および  $X^2$  はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC  $1-6$  アルキレン基を、W  $^2$  は- $O-$ 、- $N(R^4)$ -、- $CO-N(R^5)$ -、- $S-$ を、R  $^4$  および R  $^5$  はそれぞれC  $1-6$  アルキル基を示す)、または

②- $W^3-X^3-W^4-$  ( $X^3$  は置換基を有していてもよいC  $1-6$  アルキレン基を、W  $^3$  および W  $^4$  はそれぞれ- $O-$ 、- $N(R^4)$ -、- $CO-N(R^5)$ -または- $S-$ を、R  $^4$  および R  $^5$  はそれぞれC  $1-6$  アルキル基を示す) が好ましい。

X  $^1$ 、X  $^2$  および X  $^3$  で示される「置換基を有していてもよいC  $1-6$  アルキレン基」の「C  $1-6$  アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレ

ン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが用いられ、なかでもメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンのC<sub>1</sub>-4アルキレン基が好ましい。

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>で示されるC<sub>1</sub>-6アルキル基としては、メチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

W<sub>2</sub>としては、-O-などが好ましい。

W<sub>3</sub>およびW<sub>4</sub>としては、-S-などが好ましい。

なかでもXで示されるスペーサーとしては、-X<sup>1</sup>-O-X<sup>2</sup>-（X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）が好ましく、特に-X<sup>1</sup>-O-（X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）が好適である。

X<sup>1</sup>としては、結合手、またはC<sub>1</sub>-6アルキルおよびC<sub>6</sub>-14アリールから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基（特に、C<sub>1</sub>-4アルキレン基）が好ましい。

X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>の組み合わせとしては、両者が結合手の場合、一方が結合手の場合が好ましい。

より具体的には、Xで示されるスペーサーとしては、

①結合手、

②-X<sup>1</sup>-O-（X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）、

③-N(R<sub>4</sub>)-X<sup>3</sup>-O-（X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、R<sub>4</sub>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す）、

④-S-X<sup>3</sup>-O-（X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）、

⑤-N(R<sub>4</sub>)-X<sup>3</sup>-（X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、R<sub>4</sub>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す）、

⑥-CO-N(R<sub>5</sub>)-（R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す）、

⑦-X<sup>3</sup>-S-（X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）、または

⑧-S-X<sup>3</sup>-S- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す) などが好ましい。

### 【0028】

Yとしては、-W<sup>5</sup>-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>5</sup>は結合手、-O-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-N(R<sup>7</sup>)-または-S-を、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す) などが好ましい。

Y<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基」の「C<sub>1</sub>-6アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが用いられ、なかでもメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンのC<sub>1</sub>-4アルキレン基が好ましい。

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>で示されるC<sub>1</sub>-6アルキル基としては、メチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

W<sup>5</sup>としては、結合手または-O-が好ましく、特に結合手が好ましい。

特にYとしては、①置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基または②-O-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す) が好ましく、なかでも置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレン）が好ましく、特に置換基を有していてもよいエチレン基が好適である。またC<sub>1</sub>-6アルキレン基は無置換の場合が好ましい。

-Y-COOHは環Q、環Q<sup>1</sup>または環C上の任意の位置に結合していてよいが、環Q、環Q<sup>1</sup>または環Cがベンゼン環（フェニル基）の場合、パラ位に結合しているのが好ましい。

### 【0029】

環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。環Rで示されるフェニレン基が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられ、なかでもC<sub>1</sub>-6アルコキシが好ましく用いられる。

環Sは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。環Sで示されるベンゼン

環が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

### 【0030】

Zは4個の結合手から形成される鎖を示す。Zで示される鎖としては、

(1)  $-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_8'')$ —(R<sub>8</sub>、R<sub>8'</sub>およびR<sub>8''</sub>はそれぞれC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す)および $-S-$ から選ばれる4つの基から形成される鎖、または

(2)

### 【化45】



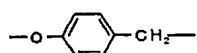
と、 $-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_8'')$ —(R<sub>8</sub>、R<sub>8'</sub>およびR<sub>8''</sub>はそれぞれC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す)および $-S-$ から選ばれる2つの基から形成される鎖などが用いられ、具体的には、

(1)  $-(CH_2)_4-$ 、

(2)  $-O-(CH_2)_3-$ 、

(3)

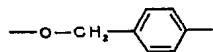
### 【化46】



、または

(4)

### 【化47】



などが用いられる。

### 【0031】

環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。環Aで示されるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基

と同様のものが用いられる。

環P<sub>1</sub>および環P<sub>2</sub>は置換基を有していてもよい環を示す。

環P<sub>1</sub>および環P<sub>2</sub>で示される環としては、炭素環または複素環が用いられる。

炭素環としては、(1) シクロペタン、シクロヘキサンなどの炭素数5ないし7のシクロアルキル環、(2) ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14の芳香族炭化水素環が用いられ、なかでもシクロヘキサンなどの炭素数5ないし7のシクロアルキル環が好ましく用いられる。

複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）の複素環、(i) 5ないし14員、好ましくは5ないし10員、より好ましくは5または6員の芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環または(iii) 7ないし10員複素架橋環などが用いられる。

上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、フラン、オキサゾール、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が用いられる。

上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラ

ゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。

環P1および環P2としては、炭素環が好ましく、なかでもシクロヘキサンなどの炭素数5ないし7のシクロアルキル環が好ましい。

環P1および環P2で示される環が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

### 【0032】

環Q1は-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示す。

環Q1で示される芳香環としては、環Qで示される芳香環と同様のものが用いられるが、なかでもベンゼン環などの芳香族炭化水素環が好ましい。

環Q1で示される環が-Y-COOH以外に有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

### 【0033】

環Bは置換基を有していてもよい5ないし7員の環を示す。

環Bで示される5ないし7員環としては、炭素以外に、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5ないし7員の環などが用いられる。なかでも

5ないし7員の炭素環が好ましい。

特に、

**【化48】**



としては、

**【化49】**



が好ましい。

環Bで示される5ないし7員環が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

**【0034】**

環P3はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を示す。

環P3で示される芳香環としては、環Pで示される芳香環と同様のものが用いられ、なかでもベンゼン環が好ましい。

環S1はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を示す。

環P3で示される芳香環および環Sで示されるベンゼン環が有する「ベンゼン環を有する置換基」としては、例えば、R11-E-（R11は置換基を有していてもよいフェニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基を有していてもよいフェニル基などが用いられる。

R11で示される「フェニル基」の「置換基」としては、前記したA群から選ばれる置換基が用いられる。

R11としては、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC1-6アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

Eは前記と同意義を示し、-E-としては、結合手、-O-または-CH2-

〇ーが好ましい。

### 【0035】

環Cは-Y-COOH基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

環Cで示されるベンゼン環が-Y-COOH以外に有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

### 【0036】

本発明で用いられる化合物のうち、化合物(II)、化合物(IIa)、化合物(IIb)、化合物(III)、化合物(IV)、化合物(IVa)、化合物(IVb)は新規化合物である。

化合物(IIb)においては、Xで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいメチレン基、-O-または-S-で、Yで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基、-N-Y<sup>1</sup>-（Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）、-O-Y<sup>1</sup>-（Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）または-S-Y<sup>1</sup>-（Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す）で、環Bが5ないし7員の炭素環である場合が好ましい。

### 【0037】

化合物(IVa)においては、環P3が、R<sup>11</sup>-E-（R<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基を有していてもよいベンゼン環を含む置換基を有するベンゼン環である場合が好ましい。-E-としては、結合手、-O-または-CH<sub>2</sub>-O-が好ましい。R<sup>11</sup>としては、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

X<sup>1</sup>としては、C<sub>1</sub>-6アルキルやC<sub>6</sub>-14アリールなどの置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基（特に、メチレン基）が好ましい。

W<sup>5</sup>としては、結合手が好ましい。

Y<sup>1</sup>としては、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基（特に、エチレン基）が好ましい。

環Rとしては、C<sub>1</sub>-6アルコキシを有していてもよいフェニレン基が好ましい。

### 【0038】

化合物(IVb)においては、環S<sup>1</sup>が、R<sup>11</sup>-E-（R<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基を有していてもよいベンゼン環を含む置換基を有するベンゼン環である場合が好ましい。-E-としては、結合手、-O-または-CH<sub>2</sub>-O-が好ましい。R<sup>11</sup>としては、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

### 【0039】

さらに、本発明で用いられる化合物としては、特開2002-265457号、特開2002-212171号、特開2001-226350号、特開2001-199971号、特開2000-198772号、特開2000-80086号、特開2000-34266号、特開平09-323983号、特開平08-311065号などに記載の化合物を用いることもできる。

本発明で用いられる化合物の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシリルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シユウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン

等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等が、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が好ましい。

#### 【0040】

本発明の化合物（I）、化合物（Ia）、化合物（Ib）、化合物（II）、化合物（IIa）、化合物（IIb）、化合物（III）、化合物（IV）、化合物（IVa）、化合物（IVb）またはその塩（以下、本発明の化合物（I）と略記する場合がある）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明の化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして本発明の化合物（I）に変化する化合物をいう。

本発明の化合物（I）のプロドラッグとしては、本発明の化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、本発明の化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；本発明の化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、本発明の化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパンオイル化、ピバロイル化、スクシニル化、スマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；本発明の化合物（I）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、本発明の化合物（I）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノ

メチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシリオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって本発明の化合物（I）から製造することができる。

また、本発明の化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件で本発明の化合物（I）に変化するものであってもよい。

#### 【0041】

以下に、本発明の化合物またはその塩の製造法を説明する。

本発明の化合物（II）、化合物（IIa）、化合物（IIb）、化合物（III）、化合物（IV）、化合物（IVa）および化合物（IVb）の製造法について以下に述べる。

以下の反応式における略図中の化合物の各記号は、特に記載のないかぎり前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば上記した本発明で用いられる化合物の塩と同様のものなどが挙げられる。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなど）により容易に精製することもできる。

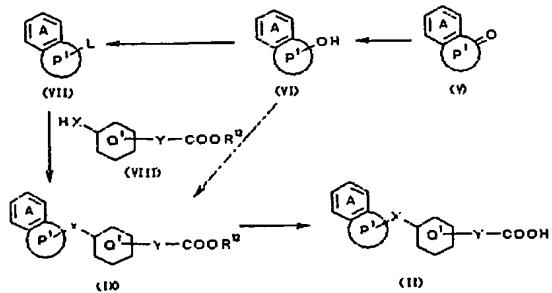
本発明の化合物（II）は、例えば以下の反応式1で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。また、化合物（IIa）、（IIb）および（III）は、化合物（II）に準じて合成することができる。

化合物（V）、（VI）、（VII）および（VIII）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

#### 【0042】

反応式1

## 【化50】



## 【0043】

化合物 (VI) は、化合物 (V) のカルボニル基を還元することにより製造することができる。

還元に使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリプチルすずなどの金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体などのボラン錯体類、テキシルボラン、ジシアミルボランなどのアルキルボラン類、ジボラン、亜鉛、アルミニウム、すず、鉄などの金属類、ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属／液体アンモニア（バーチ還元）などが挙げられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物 (V) 1 モルに対してそれぞれ約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類またはジボランの場合、化合物 (V) 1 モルに対して約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル、金属類の場合約 1 ないし約 20 当量、好ましくは約 1 ないし約 5 当量である。本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化すず(II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素などが用いられる。ルイス酸の使用量は化合物 (V) 1 モルに対して約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モルである。

また、水素添加反応によっても還元され、この場合、例えばパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの触媒などが用いられる。触媒の使用量は化合物 (V) 1 モルに対して約 5 ないし約 1000 重量%、好ま

しくは約10ないし約300重量%である。ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることもできる。該「水素源」としてはギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが用いられる。水素源の使用量は、化合物(V)1モルに対してそれぞれ約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約-20ないし約120℃、好ましくは約0ないし約80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。

#### 【0044】

化合物(VII)〔式中、Lは脱離基を示す〕は、化合物(VI)のヒドロキシ基を「脱離基」に変換することにより製造することができる。

Lで示される「脱離基」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、例えばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシなどのハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-10アリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-10アリールスルホニルオキシ基」としては、例えばメチル、エチルなどのC<sub>1</sub>-6アルキル基、例えばメトキシ、エトキシなどのC<sub>1</sub>-6アルコキシ基およびニトロから

選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシなどのC<sub>6</sub>-10アリールスルホニルオキシ基などが挙げられ、具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどが挙げられる。

Lで示される「脱離基」がハロゲン原子の場合、ハロゲン化に使用されるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル類、塩化ホスホリル、臭化ホスホリルなどのハロゲン化ホスホリル類、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リンなどのハロゲン化リン類、オキサリルクロリドなどのオキサリルハライド類、ホスゲンなどが挙げられる。化合物(VI)1モルに対してハロゲン化剤を約0.1ないし約30モル、好ましくは約0.2ないし約10モル用いる。

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などが挙げられる。化合物(VI)1モルに対して塩基を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。反応温度は通常約-10ないし約200℃、好ましくは約-10ないし約120℃である。

Lで示される「脱離基」がハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスル

ホニルオキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-10アリールスルホニルオキシ基の場合、スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホニルなどのハロゲン化C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどのハロゲン化C<sub>6</sub>-10アリールスルホニルなどが挙げられる。化合物(VI)1モルに対してスルホニル化剤を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

#### 【0045】

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類などが挙げられる。化合物(VI)1モルに対して塩基を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。反応温度は通常約-30ないし約150℃、好ましくは約-20ないし約100℃である。

化合物(IX) [式中、R<sub>1</sub>2は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す]は、Xが酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物(VII)と化合物(VIII)と

を塩基の存在下で縮合することにより製造することができる。

R 12 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は上記置換基 A 群の「置換されていてもよい低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキル」、「置換されていてもよい低級 (C<sub>2</sub>-6) アルケニル」、「置換されていてもよい低級 (C<sub>2</sub>-6) アルキニル」、「置換されていてもよい低級 (C<sub>2</sub>-6) アルキニル」、「置換されていてもよい C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル」、「置換されていてもよい C<sub>6</sub>-14 アリール」および「置換されていてもよい C<sub>7</sub>-16 アラルキル」などが好ましい。

R 12 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基は、上記置換基群 A などが好ましい。R 4 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、前記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合は各置換基は同一または異なっていてもよい。

#### 【0046】

本反応で用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第 3 級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール

、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約20分ないし約6時間である。反応温度は通常約-50ないし約150℃、好ましくは約-20ないし約100℃である。

#### 【0047】

化合物(IX)は、Xが酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物(VI)と化合物(VIII)とを所望により脱水剤の存在下で縮合することによっても製造することができる。

本反応に用いてよい脱水剤としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体などの酸性触媒、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基性触媒などが挙げられるが、さらに例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、アルミナ、二酸化ナトリウム、オキシ塩化リン、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリドなどを用いてよい。これら酸および塩基は、化合物(VIII)1モルに対して約0.1~10モル、好ましくは約0.1~5.0モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ギ酸、酢

酸などの有機酸類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常30分～24時間、好ましくは30分～5時間である。反応温度は通常0～200℃、好ましくは0～150℃である。

#### 【0048】

化合物(IX)は、Xが酸素原子の場合、化合物(VI)と化合物(VIII)とを光延反応(シンセシス(Synthesis)、1981年、1-27頁)を利用して縮合することによっても製造することができる。

該反応は、化合物(VIII)と化合物(VI)とを、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどのアゾジカルボキシラート類などおよびトリフェニルホスフィン、トリプチルホスフィンなどのホスフィン類の存在下で反応させる。

化合物(VI)の使用量は、化合物(VIII)1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

該「アゾジカルボキシラート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物(VIII)1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約10分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

### 【0049】

化合物(II)は、酸あるいは塩基を用いて化合物(IX)のエステル基を加水分解することにより製造される。酸加水分解には、一般に塩酸、硫酸などの鉱酸類や三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類、ルイス酸とチオールまたはスルフィドの併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類が用いられる。アルカリ加水分解には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類などが用いられる。これら酸および塩基は、化合物(IX)1モルに対して約0.5~10モル、好ましくは約0.5~6モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

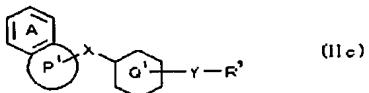
反応時間は通常10分~60時間、好ましくは10分~12時間である。反応温度は通常-10~200℃、好ましくは0~120℃である。

### 【0050】

化合物(II)は、化合物(IX)から化合物(II)を製造する方法と同様の方法

を用いて、化合物（IIc）から合成することができる。すなわち、化合物（II）は、式

【化51】



[式中、R<sub>9</sub>はシアノ基または-COR<sub>10</sub>（式中、R<sub>10</sub>は置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールオキシ基または置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基を示す）を、他の各記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物またはその塩を加水分解反応に付すことによって製造することができる。

R<sub>10</sub>で示される「置換されていてもよいアミノ基」は、上記した置換基A群の「置換されていてもよいアミノ」と同様のものが挙げられる。.

R<sub>10</sub>で示される「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」は、上記した置換基A群の「置換されていてもよい低級（C<sub>1-6</sub>）アルコキシ」と同様のものが挙げられる。

R<sub>10</sub>で示される「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールオキシ基」は、上記した置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールオキシ」と同様のものが挙げられる。

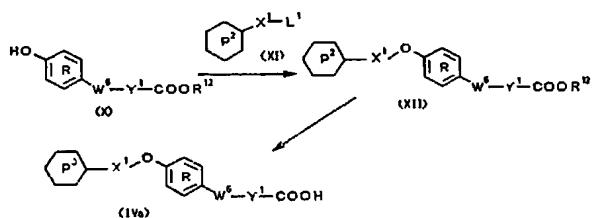
R<sub>10</sub>で示される「置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基」は、上記した置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ」と同様のものが挙げられる。

【0051】

本発明の化合物（IVa）は、例えば以下の反応式2で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。また、化合物（IV）および（IVb）は、化合物（IVa）に準じて合成することができる。

反応式2

## 【化52】



## 【0052】

化合物(X)および(XI)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物(XII)は、化合物(X)と化合物(XI)〔式中、L<sup>1</sup>は脱離基を示す〕とを縮合することによって製造することができる。

L<sup>1</sup>で示される「脱離基」としては、Lで示される「脱離基」と同様なものあるいはヒドロキシ基などが挙げられる。

L<sup>1</sup>で示される「脱離基」がヒドロキシ基の場合、化合物(VI)から化合物(IX)を製造する方法と同様の方法により、化合物(X)と化合物(XI)から化合物(XII)を製造することができる。

L<sup>1</sup>で示される「脱離基」がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキルスルホニルオキシ基あるいは置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>—10アリールスルホニルオキシ基の場合、化合物(VII)から化合物(IX)を製造する方法と同様の方法により、化合物(X)と化合物(XI)から化合物(XII)を製造することができる。

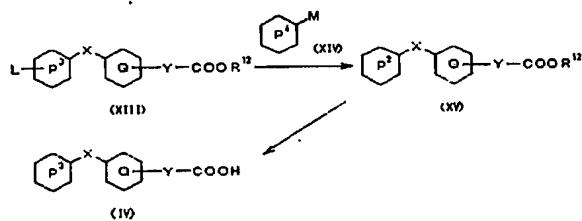
化合物(IVa)は、化合物(IX)から化合物(II)を製造する方法と同様の方法により、化合物(XII)から製造することができる。

本発明の化合物(IV)は、例えば以下の反応式3で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。また、化合物(IVa)および(IVb)は、化合物(IV)に準じて製造することもできる。

## 【0053】

反応式3

## 【化53】



## 【0054】

化合物(XIII)および(XIV)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物(XV)は、化合物(XIII)〔式中、P<sup>3</sup>はL以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示す〕と化合物(XIV)〔式中、Mは金属を、P<sup>4</sup>はM以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環あるいはM以外にさらにベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を示す〕とを縮合することによって製造することができる。

P<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香環」は、上記P<sup>2</sup>と同様のものなどが挙げられる。Mで示される「金属」は、カリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、水銀、亜鉛、タリウム、すずおよびホウ素などが挙げられ、これらは錯化していてもよい。P<sup>4</sup>で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」が有していてもよい置換基は、上記置換基群Aなどが挙げられる。

本反応は所望により触媒の存在下で行われる。該「触媒」としては、ニッケル錯体、パラジウム錯体、銅などが挙げられる。化合物(XIII)1モルに対して触媒を約0.005ないし約2モル、好ましくは約0.01ないし約1モル用いる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭

素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

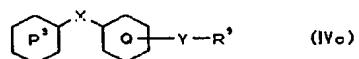
反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約10分ないし約24時間である。反応温度は通常約-80ないし約250℃、好ましくは約-20ないし約150℃である。

### 【0055】

化合物(IV)は、化合物(IX)から化合物(II)を製造する方法と同様の方法により、化合物(XV)から製造することができる。

また、化合物(IV)は、化合物(IX)から化合物(II)を製造する方法と同様の方法により、化合物(IVc)から製造することもできる。すなわち、化合物(IV)は、式

### 【化54】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物またはその塩を加水分解反応に付すことによって製造することができる。

### 【0056】

上記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばホルミルまたはそれぞれ置換基を有してもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C<sub>7</sub>-10アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ニトロなどが用いられ、置換基

の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、C<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ、C<sub>1</sub>-6アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど）、C<sub>1</sub>-6アリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばホルミル、またはそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、C<sub>7</sub>-10アラルキル（例えば、ベンジルなど）、C<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C<sub>7</sub>-10アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C<sub>1</sub>-6アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど）、C<sub>7</sub>-10アラルキル（例えば、ベンジルなど）、C<sub>6</sub>-10アリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム(II)などで処理する方法または還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせて行うことにより化合物(II)、化合物(IIa)、化合物(IIb)、化合物(III)、化合物(IV)、化合物(I Va)および化合物(IVb)を合成することができる。これらの反応は、例えば

、新実験化学講座14、15巻、1977年（丸善出版）などに記載の方法が採用される。

### 【0057】

本発明で用いられる化合物は、上記した製造法や特開2002-265457号、特開2002-212171号、特開2001-226350号、特開2001-199971号、特開2000-198772号、特開2000-80086号、特開2000-34266号、特開平09-323983号、特開平08-311065号などに記載の方法に準じて製造することができる。

上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる本発明の化合物またはその塩は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

本発明の化合物が、コンフィギュレーションアル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれを単離することができる。また、本発明の化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

本発明の化合物に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、本発明の化合物は、水和物又は非水和物であってもよい。

本発明の化合物は同位元素（例、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S）等で標識されていてもよい。

本発明の化合物のGPR40受容体機能調節作用は、後述する実験例4に記載の方法あるいはそれに準じる方法を用いて測定することができる。

### 【0058】

本発明の化合物またはそのプロドラッグ（以下、本発明の化合物と略記する場合がある）は、リガンドである脂肪酸とGPR40受容体との結合性を変化させる作用、特にGPR40受容体アゴニスト活性を有しており、また毒性が低く、

かつ副作用も少ないため、安全なGPR40受容体機能調節剤、好ましくはGPR40作動剤として有用である。

本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しているので、GPR40受容体が関与する生理機能の調節剤またはGPR40受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

具体的には、本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、インスリン分泌調節剤（好ましくはインスリン分泌促進剤）、膵 $\beta$ 細胞保護剤として有用である。

さらに、本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤、インスリン分泌促進剤、膵 $\beta$ 細胞保護剤として有用である。糖尿病には、インスリン依存型（I型）糖尿病、インスリン非依存型（II型）糖尿病、肥満、高脂血症、2型糖尿病、低血糖症、高血圧、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患、脂肪毒性、癌などの疾患、特に、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤、インスリン分泌促進剤、膵 $\beta$ 細胞保護剤として有用である。糖尿病には、インスリン依存型（I型）糖尿病、インスリン非依存型（II型）糖尿病に対する予防・治療剤として有用である。

### 【0059】

本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、毒性が低く、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明の化合物をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む

)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

本発明の化合物の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約10.0重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、例えば糖尿病患者（体重約60kg）に対し、1日当たり、有効成分〔本発明の化合物〕として約0.01ないし約30mg/kg体重、好ましくは約0.1ないし約20mg/kg体重を、更に好ましくは約1ないし約20mg/kg体重を1日1ないし数回に分けて経口投与すればよい。

#### 【0060】

本発明の医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール

、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

### 【0061】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物以外の薬物と併用して使用することができる。

本発明の化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、上記疾患に対する他の薬剤（他の糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、抗肥満剤）、化学療法剤、免疫療法剤、免疫調節薬、抗炎症薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去痰薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、不整脈治療薬、降圧利尿薬、抗凝血薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、血管拡張薬、血管収縮薬、降圧剤、利尿薬、麻薬拮抗薬、ビ

タミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

具体的には、他の糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの臍臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インスリン感受性増強剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロジグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、JTT-501、MCC-555、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011等）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、スルホニルウレア剤（例、トルプタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等）やその他のインスリン分泌促進剤（例、レバグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1、ナテグリニド等）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98等）、 $\beta$ 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLT（sodium-glucose cotransporter）阻害剤（例、T-1095等）等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレストット、エバルレストット、ゼナレストット、ゾポルレストット、フィダレストット（SNK-860）、ミナルレストット（ARI-509）、CT-112等

)、神経栄養因子（例、NGF、NT-3等）、AGE阻害剤（例、ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロミド（ALT-766）、EXO-226等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チオブリド等）等が挙げられる。

### 【0062】

抗高脂血剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラーート系化合物（例、ベザフィブラーート、クロフィブラーート、シムフィブラーート、クリノフィブラーート等）等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、ロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等）、腎リバーゼ阻害薬（例、オルリスト等）、 $\beta$ 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849等）等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン

、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

### 【0063】

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤(例、サイクロfosファミド、イfosファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチニカルボプラチニカル、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シズフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などが好ましい。

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン等)〔キャンサー・リサーチ(Cancer Research)、第49巻、5935~5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体(例、メgestロールアセテート)〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー(Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213~225頁、1994年〕、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等)〔プリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー(British Journal of Cancer)、第68巻、314~318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明製剤と併用することができる。

さらに、糖化阻害剤(例、ALT-711等)、神経再生促進薬(例、Y-128、VX853、pr osaptide等)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリピチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬(例、ラモトリジン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド(例、ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、ABT-627)、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマドール)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬(例、ギャバベンチン)、 $\alpha$ 2受容体作動薬(例、クロニジン)、局所鎮痛薬(例、カプサイシン)、プロテインキナーゼC阻害剤(例、LY-333531)、抗不安薬(例、ベンゾチアゼピン)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、シルデナフィル)、ドーパミン受容体作動薬(例、アポモルフィン)なども本発明製剤と併用することができる。

#### 【0064】

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

- (1) 本発明の化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、
- (2) 患者の症状(軽症、重症など)に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、
- (3) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、
- (4) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、
- (5) 本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

以下、本発明の化合物(I)と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（1）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（2）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、（3）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（4）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（5）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

#### 【0065】

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等があげられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

#### 【0066】

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム

、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等

が挙げられる。

### 【0067】

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

### 【0068】

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコ

ール等)、溶解剤(例、濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(例、プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等)などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができます。

### 【0069】

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を例えば、賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプンなど)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウムなど)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)又は滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができます。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセートサクシネット、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合)および色素(例、ベンガラ、二酸化チタン等)などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができます。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド[例、カカオ脂、ウイテブゾル類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など]、中級脂肪酸[例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など]、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性

ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固体製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができます。

### 【0070】

以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

#### 〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%が好ましい。

### 【0071】

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロ

ゴール等)、可溶剤(グリセリン、エタノール等)、緩衝剤(リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等)、等張化剤(塩化ナトリウム、塩化カリウム等)、分散剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン)、pH調節剤(塩酸、水酸化ナトリウム等)、保存剤(パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等)、溶解剤(濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(ブドウ糖、ベンジルアルコール等)などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤はpH調節剤の添加により2~12好ましくは2.5~8.0に調整するのがよい。

注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は/およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高压加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100℃~121℃の条件で5分~30分高压加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

### 【0072】

#### [2] 徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸/メタクリル酸共重合体、

メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス（フロント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカボーフィル（carcium polycarbophil）（前記はいずれもB.F.グッドリッヂ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

### 【0073】

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレン

リコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5～約40% (w/w)、さらに好ましくは約5～約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w) は被膜剤液から溶媒(例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等)を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

#### 【0074】

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

##### I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核(以下、単に核と称することがある)の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000 μm、さらに好ましくは約500ないし約1,400 μmである。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w)である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスタークなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスタークが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ブルロニック F 68、ア

ラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム(ECG505)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン(クロスボビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

### 【0075】

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール(例、メタノール、エタノールなど)等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量づつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や溶融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100μmないし約1,500μmであるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15%(w/w)、好ましくは約1ないし約10%(w/w)、さらには好ましくは約2ないし約8%(w/w)である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコ

ーティングすることで被覆することができる。

### 【0076】

#### II. 核の被膜剤による被覆

前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質及びpH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし35% (w/w)である。

被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独あるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪

酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

。

### 【0077】

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュウ糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システィンなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせて使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約9.9.4w/w%、好ましくは約20～約98.5w/w%、さらに好ましくは約30～約97w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約9.5%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ）、部分 $\alpha$ 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成

分と賦形剤との間にチャネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせて使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30w/w%、好ましくは約0.5～約15w/w%である。

### 【0078】

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでいてもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル）、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、橋味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニュレーター、万能練合機（畠鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

### 【0079】

#### [3] 舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バッカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメ

チルセルロース)、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸(例、カーボマー)、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

### 【0080】

舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るために、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠(フィルム)に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー(好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて(cast)フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー(例、ポリカルボフィル、カルボポール)を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ(好ましくは10~1000ミクロン程度)にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このよう

に形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切斷すればよい。

### 【0081】

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明の化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリヤーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適當な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ(psyllium)種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロシキプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

### 【0082】

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有していてよい。適當な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラールド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適當な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、ティーバーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適當なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適當な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適當な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の化合物または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間に（水に）本発明の化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バッカルなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

### 【0083】

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約

10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

#### 【0084】

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、糖尿病患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01～約100mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～約50mg/kgを、なかでも約1.5～約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg、好ましくは約0.01～500mg、さらに好ましくは、約0.1～100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

#### 【0085】

本発明の医薬を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約0.001～200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約0.005～100mg/kgを1日量として経口投与する。

### 【0086】

#### 【発明の実施の形態】

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。%は、収率はmol/mol%を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積%を、その他は重量%を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブル렛 (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クアルテット (quartet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- Hz : ヘルツ (Hertz)
- CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム
- DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド
- <sup>1</sup>H NMR : プロトン核磁気共鳴

### 【0087】

#### 【実施例】

参考例1 4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル  
氷冷した4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル(0.70 g, 3.9 mmol)、ベン

ジルアルコール (0.48 mL、4.7 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.2 g、4.7 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (0.73 mL、4.7 mmol) を滴下し、混合物を氷冷下で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=17:3) で精製し、表題化合物 (0.62 g、収率 59%) を粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.29-7.44 (5H, m)。

### 【0088】

参考例2 4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル (0.60 g、2.2 mmol) のメタノール (20 mL) 懸濁液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、混合物を 60 °C で 15 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸 (3 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.38 g、収率 67%) を得た。

融点 123-124 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.04 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.28-7.44 (5H, m)。

### 【0089】

参考例3 4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルとフェニチルアルコールから表題化合物を得た。収率 89%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.08 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.14 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 6.81 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20-7.34 (5H, m)。

### 【0090】

## 参考例4 4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸

4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル (0.65 g、2.3 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸 (2.5 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.50 g、収率 81%) を得た。

融点 91-92 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.08 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20-7.34 (5H, m)。

## 【0091】

## 参考例5 4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸エチル

氷冷した4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチル (0.40 g、2.1 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (0.11 g、2.7 mmol) を加えて 30 分攪拌した後、1-プロモ-3-フェニルプロパン (0.53 g、2.7 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.29 g、収率 46%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.04-2.13 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.94 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.81 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.19-7.31 (5H, m)。

## 【0092】

## 参考例6 4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例4 と同様の方法を用いて、4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点 109-110 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05–2.13 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.80 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.94 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.16–7.31 (5H, m)。

### 【0093】

参考例7 4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンプロパン酸エチル

参考例5と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチルと1-クロロ-4-フェニルブタンから表題化合物を得た。収率 55%。

油状。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.76–1.85 (4H, m), 2.57 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.66–2.70 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.92–3.96 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.79–6.82 (m, 2H), 7.08–7.11 (m, 2H), 7.18–7.20 (m, 3H), 7.26–7.30 (m, 2H)。

### 【0094】

参考例8 4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 61%。

融点79.5–80.0 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70–1.90 (4H, m), 2.61–2.70 (4H, m), 2.89 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.92–3.96 (2H, m), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12–7.31 (m, 5H)。

### 【0095】

参考例9 4-[ (4-フェノキシベンゾイル)アミノ]ベンゼンプロパン酸エチル

4-アミノベンゼンプロパン酸エチル (0.70 g, 3.6 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に、4-フェノキシ安息香酸 (0.85 g, 4.0 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.76 g, 4.0 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物 (0.61 g, 4.0 mmol) を加えて室温で16 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2:1) で精製し、表題化合物 (0.96 g、収率 68%) を白色粉末として得

た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.61 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.13 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.03-7.08 (4H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.54 (2H, t,  $J=8.5$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.84 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)。

### 【0096】

参考例 10 4-[ $(4$ -フェノキシベンゾイル)アミノ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[ $(4$ -フェノキシベンゾイル)アミノ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 76%。

融点214-215 °C (テトラヒドロフラン—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.52 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.79 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.07-7.12 (4H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.45 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 10.11 (1H, s)。

### 【0097】

参考例 11 4-[3-[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]プロポキシ]ベンゼンプロパン酸エチル

氷冷したN-メチル-4-フェニル-2-チアゾールアミン (0.30 g, 1.7 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (72 mg, 1.8 mmol) を加えて 30 分攪拌した後、4-[ $(3$ -プロモプロピル)オキシ]ベンゼンプロパン酸エチル (0.57 g, 1.8 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=15:1) で精製し、表題化合物 (0.58 g、収率 80%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.10-2.30 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.14 (3H, s), 3.73 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.03 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 6.83 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.82-7.85 (2H, m)。

## 【0098】

参考例 12 4-[3-[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]プロポキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[3-[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]プロポキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 13%。融点 89-90 °C (ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.14-2.23 (2H, m), 2.64 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.14 (3H, s), 3.73 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 4.03 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.69 (1H, s), 6.84 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.23-7.33 (1H, m), 7.35 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J=7.2$  Hz)。

## 【0099】

参考例 13 4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[[メチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンゼンメタノールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 77%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.08 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.34-7.41 (6H, m), 7.86 (2H, d,  $J=7.1$  Hz)。

## 【0100】

参考例 14 4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゾイル]アミノ]ベンゼンプロパン酸エチル

参考例 9 と同様の方法を用いて、3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸エチルと 4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]安息香酸から表題化合物を白色粉末として得た。収率 89%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.61 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.10 (3H, s), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.86 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.38 (2H, t,  $J=7$ .

8 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.75 (1H, s), 7.82-7.87 (3H, m)。

### 【0101】

参考例15 4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゾイル]アミノ]ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゾイル]アミノ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 79%。

融点183-184 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.66 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.94 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.08 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.30-7.44 (4H, m), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.80-7.87 (5H, m)。

### 【0102】

参考例16 4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと4-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 92%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.67 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.97-7.03 (4H, m), 7.08-7.13 (3H, m), 7.34 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.5 Hz)。

### 【0103】

参考例17 4-[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと4-(ベンジルオキシ)ベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 27%。  
油状。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 4.96 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.5 Hz) 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.26-7.44 (7H, m)。

## 【0104】

参考例18 4-[（4-ニトロフェニル）メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例5と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと4-ニトロベンジルブロミドから表題化合物を黄色粉末として得た。収率 41%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.23-8.28 (2H, m)。

## 【0105】

参考例19 4-[（4-ニトロフェニル）メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-[（4-ニトロフェニル）メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。

融点179-181 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.24 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)。

## 【0106】

参考例20 4-[（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 62%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15-2.28 (1H, m), 2.51-2.68 (3H, m), 2.79-2.95 (3H, m), 3.07-3.23 (1H, m), 3.69 (3H, s), 5.73 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 4.8 Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22-7.31 (3H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

## 【0107】

参考例21 4-[（1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと1,

2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 63%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70–1.75 (1H, m), 1.98–2.16 (3H, m), 2.62 (2H, t,  $J$ =8.2 Hz), 2.77–2.87 (2H, m), 2.92 (2H, t,  $J$ =8.2 Hz), 3.68 (3H, s), 5.23 (1H, t,  $J$ =4.2 Hz), 6.95 (2H, d,  $J$ =8.6 Hz), 7.11–7.16 (3H, m), 7.21 (2H, dt,  $J$ =2.2 Hz, 6.8 Hz) 7.38–7.36 (1H, m)。

### 【0108】

参考例22 4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-プロモベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 68%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J$ =8.0 Hz), 2.90 (2H, t,  $J$ =8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J$ =8.6 Hz), 7.12 (2H, d,  $J$ =8.6 Hz), 7.21–7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J$ =7.5 Hz), 7.45 (1H, d,  $J$ =7.8 Hz), 7.59 (1H, s)。

### 【0109】

参考例23 4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 43%。

融点97–98 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J$ =7.8 Hz), 2.91 (2H, t,  $J$ =7.8 Hz), 5.01 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J$ =8.5 Hz), 7.13 (2H, d,  $J$ =8.5 Hz), 7.22–7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J$ =7.6 Hz), 7.45 (1H, d,  $J$ =7.8 Hz), 7.59 (1H, s)。

### 【0110】

参考例24 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.60 g, 1.7 mmol)、フェニルボロン酸 (0.25 g, 2.1 mmol)、炭酸ナトリウム (0.55 g, 5.2 mmol) をトルエン–メタノール–水 (5:1:1, 35 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (99 mg, 0.086 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下で一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に

水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=18:1）で精製し、表題化合物（0.55 g、収率 92%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.35-7.47 (5H, m), 7.54-7.65 (4H, m)。

#### 【0111】

参考例25 4-[（3-フェノキシフェニル）メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 66%。

油状。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.90-7.20 (9H, m), 7.20-7.36 (4H, m)。

#### 【0112】

参考例26 4-[〔メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ〕メチル]ベンズアルデヒド

4-[〔メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ〕メチル]ベンゼンメタノール (1.0 g、3.2 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液に二酸化マンガン (4.0 g) を加え室温で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=5:1）で精製し、表題化合物 (0.80 g、収率 81%) を得た。

油状。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.10 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.25-7.30 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.51 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.83-7.88 (4H, m), 10.00 (1H, s)。

#### 【0113】

参考例27 (E)-3-[4-[〔メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ〕メチル]フェニル]プロペン酸エチル

氷冷したジエチルホスホノ酢酸エチル (0.81 g、3.6 mmol) のテトラヒドロフ

ラン (10 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (0.14 g、3.4 mmol) を加えて30分間攪拌した後、4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンズアルデヒド (0.80 g、2.6 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.96 g、収率 98%) を粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.08 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.80 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.74 (1H, s), 7.25-7.39 (5H, m), 7.50 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.86 (2H, d, J=7.2 Hz)。

#### 【0114】

参考例 28 4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンプロパン酸エチル

(E)-3-[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]プロパン酸エチル (0.60 g、1.6 mmol)、塩化ニッケル六水和物 (0.41 g、3.2 mmol) のエタノール (25 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.30 g、8.0 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.39 g、収率 64%) を得た。

油状。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.94 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.06 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.73 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.85-7.88 (2H, m)。

#### 【0115】

参考例 29 4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 64%。

融点109-110 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.06 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.25-7.34 (3H, m), 7.37 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=7.2$  Hz)。

### 【0116】

参考例30 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例5と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2-フェニルベンジルプロミドから表題化合物を得た。収率 52%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.87 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.78 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.33-7.40 (8H, m), 7.50-7.70 (1H, m)。

### 【0117】

参考例31 2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オン

5-ヒドロキシインダノン (1.0 g, 6.2 mmol)、ベンジルアルコール (0.65 g, 5.6 mmol) およびトリブチルホスフィン (1.7 g, 8.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (2.1 g, 8.4 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1) で精製し、表題化合物 (1.3 g、収率 97%) を粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 3.08 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.97 (2H, s), 7.30-7.45 (5H, m), 7.70 (1H, d,  $J=9.1$  Hz)。

### 【0118】

参考例32 2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オール

2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オーン (1.3 g, 5.46 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) およびメタノール (10 mL) の混液に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.41 g, 11 mmol) を加えた後、室温で 2 時間攪拌し

た。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=3:1）で精製し、表題化合物（1.16 g、収率 89%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70 (1H, d, J=5.0 Hz), 1.85-2.05 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.10-5.20 (1H, m), 6.85-6.87 (1H, m), 7.25-7.45 (6H, m)。

### 【0119】

参考例33 4-[2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 65%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.18-2.23 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.61 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.82-2.90 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.06-3.20 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.67 (1H, dd, J=6.5 Hz, 3.7 Hz), 6.84-6.93 (4H, m), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.26-7.44 (6H, m)。

### 【0120】

参考例34 4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 93%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.88 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.89 (3H, t, J=8.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.07-7.20 (4H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m)。

### 【0121】

参考例35 (4-メトキシフェノキシ)酢酸エチル

4-メトキシフェノール（5.0 g、40 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（50 mL）溶液に60%水素化ナトリウム（1.6 g、40 mmol）を氷冷下で加え、混合物を30分間攪拌した。これにプロモ酢酸エチル（7.4 g、44 mmol）を加え、室温

で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=7:1）で精製し、表題化合物（8.0 g、収率94%）を得た。油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.77 (3H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.57 (2H, s), 6.81–6.89 (4H, m)。

### 【0122】

参考例36 (4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸エチル

(4-メトキシフェノキシ)酢酸エチル（2.0 g, 9.5 mmol）、エタンチオール（2.8 mL, 38 mmol）および塩化アルミニウム（5.1 g, 38 mmol）のジクロロメタン（20 mL）溶液を、氷冷下で40分間攪拌した。反応液をクロロホルムと飽和重曹水の混液に注いだ後、セライトろ過した。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物（1.4 g、収率75%）を得た。

融点 123–124°C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.56 (2H, s), 6.73–6.84 (4H, m)。

### 【0123】

参考例37 [4-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]酢酸エチル

(4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸エチル（0.49 g, 2.5 mmol）、4-フェニルブチルブロミド（0.59 g, 2.8 mmol）、炭酸カリウム（0.69 g, 5.0 mmol）およびヨウ化カリウム（30 mg, 0.50 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）溶液を室温で30分間、さらに50°Cで3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルと飽和食塩水で分配した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=4:1）で精製し、表題化合物（0.62 g、収率76%）を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.78–1.83 (4H, m), 2.66–2.71 (2H, m), 3.90–3.94 (2H, m), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.56 (2H, s), 6.79–6.8

7 (4H, m), 7.18-7.21 (3H, m), 7.27-7.31 (2H, m)。

### 【0124】

#### 参考例38 [4-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]酢酸

[4-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]酢酸エチル (0.59 g, 1.8 mmol)、水酸化リチウム一水和物 (0.15 g, 3.6 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL)、メタノール (1 mL) および水 (3 mL) の混合物を室温で 48 時間攪拌した。1N 塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物 (0.48 g, 収率 89%) を得た。

融点 116-117°C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78-1.82 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.81-6.88 (4H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 7.27-7.31 (2H, m)。

### 【0125】

#### 参考例39 [(4-メトキシフェニル)チオ]酢酸エチル

4-メトキシチオフェノール (15 g, 0.11 mol)、トリエチルアミン (28 mL, 0.20 mol) およびテトラヒドロフラン (150 mL) の氷冷混合物にプロモ酢酸エチル (21 g, 0.13 mol) を加え、室温で一晩攪拌した。エタノール (10 mL) を加えた後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルと水で分配した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1) で精製し、表題化合物 (22 g、収率 92%) を得た。

油状。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.14 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz)。

### 【0126】

#### 参考例40 [(4-ヒドロキシフェニル)チオ]酢酸エチル

参考例36と同様の方法を用いて、[(4-メトキシフェニル)チオ]酢酸エチルから表題化合物を得た。収率 91%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz)。

### 【0127】

参考例4 1 [[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]チオ]酢酸エチル

参考例3 7と同様の方法を用いて、[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]酢酸エチルから表題化合物を得た。収率 88%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.76-1.84 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.93-3.97 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.18-7.21 (3H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz)。

### 【0128】

参考例4 2 [[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]チオ]酢酸

参考例3 8と同様の方法を用いて、[[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]チオ]酢酸エチルから表題化合物を得た。収率 75%。

融点 73.5-74.5°C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.76-1.82 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.93-3.97 (2H, m), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16-7.21 (3H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz)。

### 【0129】

参考例4 3 4-[(4-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (0.65 g, 3.6 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、4-(プロモメチル)ベンゾフェノン (1.0 g, 3.6 mmol) および炭酸カリウム (0.50 g, 3.6 mmol) を加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1) で精製し、表題化合物 (1.3 g、収率 96%) を粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.67 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.4

6-7.60 (5H, m), 7.79-7.84 (4H, m)。

### 【0130】

参考例44 4-[4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メトキシベンゼンプロパン酸メチル

参考例43と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと[4-(プロモメチル)フェニル](4-クロロフェニル)ケトンから表題化合物を粉末として得た。収率 57%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.74-7.80 (4H, m)。

### 【0131】

参考例45 4-[(4-アミノフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.55 g, 1.67 mmol)、塩化ビスマス(III) (0.79 g, 2.5 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.51 g, 13 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (0.13 g、収率 25%) を粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (5H, br s), 4.90 (2H, s), 6.69 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J=8.3$  Hz)。

### 【0132】

参考例46 4-[[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(4-アミノフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.13 g, 0.44 mmol)、トリエチルアミン (0.50 mL) のテトラヒドロフラン (9 mL) 溶液にベンゾイルクロリド (74 mg, 0.53 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=18:1）で精製し、表題化合物（0.23 g、定量的）を得た。  
油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.26-7.56 (5H, m), 7.66 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.84-7.89 (3H, m)。

### 【0133】

実施例 1 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸  
参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 33%。

融点 103-104 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.14-2.38 (1H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.87-2.96 (3H, m), 3.08-3.19 (1H, m), 5.73 (1H, dd,  $J=4.9$  Hz, 6.5 Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

### 【0134】

実施例 2 4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。

融点 69-70 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.85 (1H, m), 1.98-2.16 (3H, m), 2.74-2.89 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.33 (1H, t,  $J=4.1$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14-7.24 (5H, m), 7.36-7.39 (1H, m)。

### 【0135】

実施例 3 4-[[2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収

率 33%。

融点99-100 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15-2.30 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.82-2.90 (1H, m), 2.92 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.06-3.14 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.67 (1H, dd,  $J=6.5, 3.6$  Hz), 6.85-6.93 (4H, m), 7.14 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.30-7.44 (6H, m)。

### 【0136】

実施例 4 4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 60%。

融点130-131 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.07 (3H, s), 4.78 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.34-7.41 (6H, m), 7.85-7.88 (2H, m)。

### 【0137】

実施例 5 4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。

融点144-145 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.00 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.00-7.03 (4H, m), 7.08-7.15 (3H, m), 7.34 (2H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)。

### 【0138】

実施例 6 4-[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を粉末として得た。収率 11%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 4.96 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz) 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.50 (7H, m)。

### 【0139】

実施例7 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと4-フェニルベンジルブロミドから4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルを得た。このものを参考例4と同様の方法を用いて表題化合物に導いた。4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルからの収率 11%。

融点187-189 °C (テトラヒドロフラン—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.66 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.7 Hz), 5.08 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.50-7.60 (4H, m)。

### 【0140】

実施例8 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 48%。

融点125-126 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.47 (5H, m), 7.50-7.61 (3H, m), 7.65 (1H, s)。

### 【0141】

実施例9 4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 50%。

融点94-95 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.64 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.01 (2H, s), 6.86-6.90 (2H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.00-7.03 (2H, m), 7.08-7.17 (5H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。

## 【0142】

実施例10 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点103-104 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.91 (2H, s), 6.79 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.33-7.50 (8H, m), 7.60-7.70 (1H, m)。

## 【0143】

実施例11 4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点114-115 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.13 (2H, s), 6.86-6.92 (3H, m), 6.95-7.00 (2H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=7.5$  Hz, 1.0 Hz), 7.24-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=7.5$  Hz, 1.4 Hz)。

## 【0144】

実施例12 4-[(4-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-[(4-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 84%。

融点 141-142 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.42-7.65 (5H, m), 7.79-7.84 (4H, m)。

## 【0145】

実施例13 4-[[4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-[[4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メト

キシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 90%。

融点 177-178 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.74-7.81 (4H, m)。

### 【0146】

実施例 14 4-[(3-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 3 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-(プロモメチル)ベンゾフェノンから4-[(3-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。次いで、参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルからの収率 73%。

融点 84-85 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.11 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.45-7.86 (9H, m)。

### 【0147】

実施例 15 4-[[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 3 8 と同様の方法を用いて、4-[[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 42%。

融点 204-205 °C (テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.57 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 5.02 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.40-7.60 (5H, m), 7.76 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.96-7.93 (2H, m), 9.04 (1H, s)。

### 【0148】

表 1 に実施例 1 ~ 15 で得られた化合物の構造式を示す。

【表1】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

## 【0149】

## 製剤例1

- (1) 実施例1で得られた化合物 10.0 g
- (2) 乳糖 60.0 g
- (3) コーンスターチ 35.0 g
- (4) ゼラチン 3.0 g
- (5) ステアリン酸マグネシウム 2.0 g

実施例1で得られた化合物10.0 gと乳糖60.0 gおよびコーンスターチ35.0 gの混合物を10重量%ゼラチン水溶液30mL(ゼラチンとして3.0 g)を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0 gと混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して1000錠のコート錠を得た。

## 【0150】

## 製剤例2

- (1) 実施例1で得られた化合物 10.0 g
- (2) 乳糖 70.0 g
- (3) コーンスターチ 50.0 g

(4) 可溶性デンプン 7.0 g

(5) ステアリン酸マグネシウム 3.0 g

実施例1で得られた化合物10.0 gとステアリン酸マグネシウム3.0 gを可溶性デンプンの水溶液70mL(可溶性デンプンとして7.0 g)で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0 gおよびコーンスター<sup>チ</sup>50.0 gと混合した。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得た。

### 【0151】

#### 実験例1 ヒト由来GPR40に対する脂肪酸の反応性の確認

CHO-K1細胞株は、特に記載が無い限り10%牛胎児血清(Invitrogen)を含むHAMF-12培地(Invitrogen)を用いて培養した。トランスフェクションを行う前日に10cm<sup>2</sup>あたり4.5×10<sup>5</sup>個の細胞を播き、5%CO<sub>2</sub>濃度に調整されたCO<sub>2</sub>培養器にて37℃で15時間以上培養した。トランスフェクションはLipofectamine試薬(Invitrogen)を用い、試薬添付の方法に準じて操作を行った。培養器に6-wellプレートを使用する場合は、以下のように行った。まず、1.5ml容チューブを2本用意し、それぞれにOpti-MEM-I培地(Invitrogen)を100μl分注した。次に、片方のチューブに発現ベクターを1μg、もう片方にLipofectamine試薬を6μl添加後、両者を混合し、20分間室温に静置した。この溶液にOpti-MEM-I培地を800μl加えたトランスフェクション用混合液を、あらかじめOpti-MEM-I培地を用いて洗浄したCHO-K1細胞に添加後、CO<sub>2</sub>培養器にて6時間培養した。培養後の細胞は、PBS(Invitrogen)を用いてリノスした後、0.05%トリプシン・EDTA溶液(Invitrogen)を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地200μlあたり5×10<sup>4</sup>個の細胞が含まれるように希釈し、Black walled 96-well plate(Costar)に1穴あたり200μlずつ分注後、CO<sub>2</sub>培養器にて一晩培養した。上記トランスフェクション操作にて一過性に受容体を発現したCHO-K1細胞に各種試験サンプルを添加し、この際の細胞内カルシウム濃度の変動をFLIPR(Molecular Device)を用いて測

定した。FLIPRにて細胞内カルシウム濃度の変動を測定するために、以下の前処置を施した。まず、細胞に蛍光色素Fluo-3 AM (DOJIN) を添加するため、あるいはFLIPRアッセイを行う直前に細胞を洗浄するためのアッセイバッファーを作成した。HBSS (Invitrogen) 1000ml に1M HEPES (pH 7.4) (DOJIN) 20ml を加えた溶液（以下、HBSS/HEPES溶液）に、プロベネシド (Sigma) 710mg を1N NaOH 5ml に溶解後さらにHBSS/HEPES溶液5ml を加え混合した溶液10ml を添加し、この溶液をアッセイバッファーとした。次にFluo-3 AM 50μg を21μl DMSO (DOJIN) に溶解し、さらに等量の20% プルロン酸 (Molecular Probes) を加え混合後、105μl の牛胎児血清を添加した10.6ml のアッセイバッファーに加え、蛍光色素溶液を調製した。トランスフェクション処理を施したCHO-K1細胞の培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を1穴あたり100μl ずつ分注後、CO<sub>2</sub> 培養器にて1時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した後、FLIPRにセットした。また、受容体発現CHO-K1細胞に添加する試験サンプルはアッセイバッファーを用いて調製し、同時にFLIPRにセットした。以上の前処置を施した後、FLIPRにて各種試験サンプル添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定した。その結果、ファルネシン酸 (farnesonic acid), 5.8.11-eicosatriynoic acid, 5.8.11.14-eicosatetraynoic acid, オレイン酸 (oleic acid), リノール酸 (linoleic acid), リノレン酸 (linolenic acid), アラキドン酸 (arachidonic acid), エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid, EPA), エイコサジエン酸 (eicosadienoic acid)、エイコサトリエン酸 (eicosatrienoic acid)、ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid, DHA)、ドコサトリエン酸 (docosatrienoic acid)、アドレン酸 (adrenic acid)、ラウリン酸 (lauric acid) 等を10<sup>-5</sup>M~10<sup>-6</sup>

M加えたときに、GPR40受容体を発現するCHO-K1細胞が特異的に応答（細胞内カルシウム濃度の上昇）することが分かった。コントロールの発現ベクターのみを導入したCHO-K1細胞では、このような応答は見られなかった。すなわち、GPR40の内因性リガンドが脂肪酸であることが明らかになった。

### 【0152】

#### 実験例2 発現分布

##### (1) 細胞および培地

NIH-3T3およびB104細胞はATCCから購入した。マウス脾臓 $\beta$ 細胞株MIN6は文献 (Jun-ichi Miyazaki et al. Endocrinology, Vol.127, No. 1, p126-132) 記載のものを使用した。それぞれの細胞は10%FCSを含むDMEM培地 (Invitrogen社) でプレコンフルエントになるまで培養した。

##### (2) RNAの抽出およびcDNA合成

ヒトおよびマウスの組織における発現分布に用いたcDNAは、ヒトおよびマウスの各種組織由来のpolyA+RNA (クロンテック社) 1 $\mu$ gからランダムプライマーを用いて逆転写反応した。逆転写酵素SuperScript II (GIBCO BRL社) を使用し、添付のプロトコールにしたがって反応させ、エタノール沈殿してTE 100 $\mu$ lに溶解した。

マウスの細胞由来のcDNAは、細胞をTrypsin-EDTAではがし細胞数を測定した後、RNeasy mini KIT (QIAGEN社) のマニュアルに従ってtotal RNAを抽出精製した。抽出したRNA 1 $\mu$ gはSuperScript II (Invitrogen社) のマニュアルに従ってランダムを用いてfirst strand cDNAを合成後エタノール沈殿してTE 10 $\mu$ lに溶解した。

##### (3) TaqMan を用いた定量

組織由来cDNA (5ng RNA相当) および細胞株由来cDNA (25ng RNA相当) に対し、增幅反応試薬TaqMan (商標) Universal PCR Master Mix (アプライドバイオシステムズジャパン株式会社) 、GPR40検出用TaqMan (商標) Probe Kit (配列

：11～16、アプライドバイオシステムズジャパン株式会社）を用い、 $15\mu$ lの合計反応液量に調製後反応を行った。各プライマー、プローブの最終濃度はマニュアルに従った。

TaqMan（商標）PCRは、ABI PRISM（商標）7900HT配列検出システム（アプライドバイオシステムズジャパン株式会社）で行い、使用した温度周期はTaqMan（商標）Universal PCR Master Mix（アプライドバイオシステムズジャパン株式会社）のマニュアルに従った。

増幅生成物の定量的TaqMan解析は、7900HT SDSソフトウェア（アプライドバイオシステムズジャパン株式会社）を用いて行った。コピー数の算出に用いた検量線は、増幅領域全長を含む濃度既知のcDNA断片（ヒトGPR40）またはPlasmid DNA（マウスGPR40）を用いた $10^7$ コピー／wellから $10^2$ コピー／wellまでの対数6点におけるCT値から作成した。

ヒト組織では、脾臓、肺、海馬、視床下部、脊髄に相対的に高い発現が認められた。マウスでは脾臓癌由来の細胞に極めて高い発現が認められた。

### 【0153】

実験例3 マウスインスリノーマMIN6細胞における遊離脂肪酸のインスリン分泌促進作用

MIN6細胞は特に記載が無い限り15%FCS（Trace Scientific Ltd.）、 $55\mu M$  2-メルカプトエタノール、 $100U/ml$  ペニシリン、および $100\mu g/ml$  ストレプトマイシンを含むDMEM（高グルコース、Invitrogen）を用いて培養した。96ウェルプレートに1ウェル当たり $10^5$ 個のMIN6細胞を播き、 $5\%CO_2$ 濃度に調整されたCO<sub>2</sub>培養器にて37℃で3日間培養した。培地を10%FCS（Trace Scientific Ltd.）、5.5mMグルコース、 $100U/ml$ ペニシリン、および $100\mu g/ml$  ストレプトマイシンを含むRPMI1640（グルコース不含、Invitrogen）に交換しさらに24時間培養した。培地を吸引により除去した後、10%FCS（Trace Scientific Lt

d.)、11 mM グルコース、100 U/ml ベニシリン、および $100 \mu\text{g}/\text{ml}$  ストレプトマイシンを含む RPMI 1640（グルコース不含、Invitrogen）で希釈した遊離脂肪酸-牛血清アルブミン（BSA）混合液（4:1、モル比）を添加し、5% CO<sub>2</sub> 濃度に調整された CO<sub>2</sub> 培養器にて 37°C で 90 分間（または 60 分間）反応させた。反応後の 96 ウエルプレートを 1500 rpm、5 分間遠心した後、培養上清を回収した。この培養上清液中に分泌されたインスリン量をラットインスリンRIAシステム（アマシャムファルマシア）を用いるラジオイムノアッセイ法（RIA）にて測定した。その結果、パルミチン酸（Palmitic acid）、 $\gamma$ -リノレン酸（ $\gamma$ -linoleinic acid）およびオレイン酸（oleic acid）などの遊離脂肪酸を 300  $\mu\text{M}$ ～1000  $\mu\text{M}$  加えたときに、MIN6 細胞によるインスリン分泌が促進することが分かった。すなわち、遊離脂肪酸がマウスインスリノーマ MIN6 細胞におけるインスリン分泌を促進させる作用を有することが明らかになった。MIN6 細胞は、実験例 2 で記載している通り GPR40 を特異的に非常に多く発現していることから、本反応は、添加した脂肪酸が GPR40 を介してインスリン分泌を促進するものと判断される。

#### 【0154】

##### 実験例4 GPR40に対する受容体機能調節作用（アゴニスト作用）

ヒト GPR40 を発現させた CHO 細胞株（No. 104）を  $3 \times 10^4$  個/ $100 \mu\text{L}$  の細胞が含まれるように希釈し、Black walled 96-well plate (Costar) に 1 穴あたり  $100 \mu\text{L}$  ずつ分注後、CO<sub>2</sub> 培養器にて一晩培養した。細胞内カルシウム濃度の変動を FLIPR (Molecular Device) を用いて測定した。方法を以下に記載した。Fluo-3 AM (DOJIN)  $50 \mu\text{g}$  を  $21 \mu\text{L}$  DMSO (DOJIN) に溶解し、さらに等量の 20% プルロン酸 (Molecular Probes) を加え混合後、 $105 \mu\text{L}$  の牛胎児血清を添加した  $10.6 \text{ mL}$  のアッセイバッファー [HBSS (Invitrogen) 1 L に 1 M HEPES (pH 7.4) (DOJIN) を  $20 \text{ mL}$  添加し、プロベネシド (Sigma) 710 mg を 1 N NaOH  $5 \text{ mL}$  に溶解後さらに上記の HBSS/HEPES 溶液

5 mLを加え混合した溶液10mLを添加し調製する。]に加え、蛍光色素溶液を調製した。細胞プレートの培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を1穴あたり100μLずつ分注後、CO<sub>2</sub>培養器にて1時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した。細胞に添加する化合物はアッセイバッファーを用いて各々の濃度に希釈し、試験サンプル用プレートに分注した。以上の前処置を施した後、FLIPRにて化合物添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定しアゴニスト作用を調べた。反応開始30秒後の蛍光強度値の変化を用いた用量反応曲線より、EC<sub>50</sub>値を算出した。

### 【0155】

〔表1〕

## GPR40に対する受容体機能調節作用

化合物番号	EC <sub>50</sub> , nM
参考例2	0.32
参考例6	0.46
参考例15	1.2
実施例2	0.17
実施例6	0.16
実施例7	0.18
実施例10	0.88
マリノレン酸	2.0

表2の結果から、本発明の化合物は、優れたGPR40受容体機能調節作用を有することが分かった。

### 【0156】

## 【発明の効果】

本発明の化合物またはそのプロドラッグは、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しており、糖尿病などの予防・治療剤として用いることができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 G P R 4 0 受容体機能調節剤の提供。

【解決手段】 芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有してなるG P R 4 0 受容体機能調節剤。

【選択図】 なし

特願2002-324632

出願人履歴情報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
氏 名 武田薬品工業株式会社